FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE DIJON

ANNÉE 1968 - N° 8

TITRE DE LA THÈSE

LA PATHOLOGIE DU SYSTÈME MÉLANIQUE AU NIVEAU DU COL UTÉRIN

Revue Générale à propos d'une observation de naevo-carcinome

THÈSE

présentée
à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de DIJON
et soutenue publiquement le 23 février 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GAULIARD Michel
né le 20 octobre 1936
à APREMONT (Haute-Saône)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE DIJON

ANNÉE 1968 - N° 8

TITRE DE LA THÈSE

LA PATHOLOGIE DU SYSTÈME MÉLANIQUE AU NIVEAU DU COL UTÉRIN

Revue Générale à propos d'une observation de naevo-carcinome

THÈSE

présentée
à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de DIJON
et soutenue publiquement le 23 février 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GAULIARD Michel
né le 20 octobre 1936
à APREMONT (Haute-Saône)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. F. CABANNE : *Doyen.*
M. M. BIZOT : *Assesseur.*
Professeur honoraire : M. J. GUYOT.

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie : P. BARRY
Anatomie pathologique : F. CABANNE
Botanique et Cryptogamie : M. BIZOT
Chimie biologique : P. PADIEU
Chimie pharmaceutique : N...
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET
Clinique médicale infantile : J. JEANNIN
Clinique neuro-psychiatrique : J. BALLIVET
Clinique obstétricale : F. BARON
Histologie : Mlle G. PALLOT
Matière médicale : N...
Médecine expérimentale : N...
Pharmacie galénique : G. NOUVEL
Physiologie : J. KLEPPING
Physique : P. GAILLIARD

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Hématologie : A. PORTIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie biologique : R. TRUCHOT
Parasitologie : Mme Y. ROUGET

PROFESSEURS CHARGÉS DE COURS A TITRE PERMANENT

Bactériologie : P. PICHAT
Pathologie chirurgicale : J. DUBARD

MAITRES DE CONFÉRENCES AGREGES ET AGREGES

Anatomie : N...
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Anesthésiologie : N...
Biochimie médicale : J. DEDREUX
Chimie générale et minérale : N...

Chirurgie générale { P. AUPECLE, F. LECLERC, J. SALASC

Dermatologie et Syphiligraphie : J.-L. CHAPUIS

Electro-radiologie : J.-P. MABILLE

Gynécologie et Obstétrique : J. JAHIER

Hématologie, Immunologie, Sérologie : A. DUZER

Hygiène, Médecine préventive et Médecine du travail : M. CARON

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine générale et Thérapeutique : J. BOUHEY, B. FRANÇOIS, R. PUTELAT

Médecine légale et du Travail : A. MARIN

Ophtalmologie : P.-G. MOREAU (agrégé libre)

Pédiatrie et Puériculture : M. ALISON

Pharmacie chimique : H. TRON

Pharmacodynamie : J. WEPIERRE

Physiologie : N...

Physique médicale : N...

Thérapeutique : Cl. KLEPPING

Toxicologie : B. FESTY

Urologie : R. GAYET (agrégé libre)

Maître de conférences associé : A. PIARD

La Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THÈSE

Président : Pr CABANNE

Membres : Pr BARON
Pr agrégé MICHIELS
Pr agrégé JAHIER

A MES PARENTS,

En témoignage de ma profonde affection et de mon infinie reconnaissance.

A MA FEMME,

A MES BEAUX-PARENTS,

A TOUS LES MIENS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Ferdinand CABANNE,
Professeur d'anatomie pathologique,
Doyen de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Dijon

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait le très grand honneur d'en accepter la présidence.

Il nous a prodigué son enseignement avec clarté et érudition.

Il nous a toujours réservé l'accueil le plus cordial.

Qu'il nous permette de lui exprimer notre respectueuse gratitude.

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY,

Monsieur le Professeur François BARON

Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique

Monsieur le Professeur Agrégé Jean JAHIER

Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé Robert MICHIELS

Anatomo-Pathologiste

Nous les remercions d'avoir bien voulu nous juger aujourd'hui.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur François BARON,
Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique à la Faculté de Médecine de Dijon.

Il nous a accueilli chaleureusement dans son service.

Il s'est toujours révélé d'une extrême bienveillance à notre égard et avec une patience inébranlable s'est attaché à nous communiquer son expérience.

L'exemple que nous avons reçu de lui sera notre guide le plus précieux dans l'exercice de notre profession.

Qu'il reçoive ici l'assurance de notre profonde reconnaissance et de notre très respectueux dévouement.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. JAHIER,

Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux,

Amicalement il a su nous éclairer de ses précieux conseils.

Nous le prions de trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé MICHIELS,

Anatomo-Pathologiste,

Il nous a orienté, conseillé et aidé inlassablement dans l'élaboration de ce travail avec une extrême bienveillance.

Son esprit de recherche et de synthèse nous a permis d'atteindre le but que nous nous étions fixé. Ce fut pour nous un exemple dont nous espérons tirer enseignement.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre profonde reconnaissance, notre sincère et respectueuse amitié.

A notre Maître, Mademoiselle le Professeur Gilberte PALLOT,

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie,

Vous nous avez accueilli avec une grande bienveillance, depuis plusieurs années que nous avons passées dans votre laboratoire.

Voici l'occasion de vous exprimer toute notre reconnaissance.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Dijon

Externat :

Monsieur le Docteur VEILLET

Monsieur le Docteur SOICHOT

Messieurs les Docteurs LEBLANC et COMBET

Monsieur le Docteur ALISON.

Internat :

Monsieur le Professeur BARON F.

Monsieur le Professeur MOREAU P.-J.

Monsieur le Professeur LECLERC F.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine de Dijon.

A Madame le Docteur Y. MICHIELS,
Chef de Clinique Obstétricale
Assistant des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur M. LEMAIRE,
Ancien Chef de Clinique Obstétricale.

A Monsieur le Docteur M. BRIOTTET,
Chef de Clinique Obstétricale.

Ils ont été notre guide quotidien en Obstétrique et en Pathologie néo-natale.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre cordiale amitié.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. AUPECLE

A Monsieur le Docteur P. DUSSERRE

A Monsieur le Docteur P. CHATELAIN

Avec notre amicale reconnaissance.

A mes Amis de l'Internat et de l'Assistanat.

INTRODUCTION

Les naevo-carcinomes cutanés sont des tumeurs fréquentes, bien connues, ayant fait l'objet de nombreux travaux. UNNA, KOLLIKER, ERHMANN, MASSON, BLOCH, MIESCHER, BECKER, VILTER, DUPERRAT et BIMES semblent avoir épuisé leur étude morphologique et pathologique. Seules quelques divergences d'ordre histogénétique persistent encore quant à leur origine neuro-ectodermique ou mésodermique.

Les tumeurs mélaniques primitives viscérales, à l'opposé, sont extrêmement rares. De nombreuses inconnues persistent quant à l'interprétation des lésions mélaniques bénignes et des naevo-carcinomes primitifs en ces lieux inhabituels, semblant répondre à une anomalie du système pigmentaire.

Parmi ces localisations viscérales, celle du col utérin est exceptionnelle et nous a incité à rapporter une observation personnelle de naevo-carcinome primitif survenu dans une telle localisation. Mais la revue de la littérature nous a fait découvrir une autre lésion rare, de connaissance récente, constituée par la tache mélanique du col utérin, homologue des mélanomes bénins et dont les liens histogénétiques éventuels avec les naevo-carcinomes ont été discutés par certains auteurs.

Pour ces différentes raisons, nous avons été amenés à envisager, au niveau du col utérin, l'ensemble de la pathologie du système mélanogène : lésions bénignes d'une part (pigmentation en plaque ou tache mélanique) et tumeurs malignes d'autre part (naevo-carcinome ou mélanome malin, ou mélanoblastome).

Cette revue générale d'ensemble s'est d'autant plus imposée à nous, que lésions bénignes et tumeurs malignes du système mélanogène posent un certain nombre de problèmes communs liés aux faits suivants :

— La rareté des observations rapportées : quinze cas de taches mélaniques et cinq cas de naevo-carcinomes primitifs du col utérin.

— La difficulté de leur diagnostic clinique et histopathologique résolue essentiellement par des techniques histologiques spéciales qu'il faut songer à effectuer.

— La difficulté de leur interprétation histo-génétique.

— La difficulté de leur thérapeutique.

Afin de mener à bien ce travail, nous nous proposons de suivre le plan suivant :

— Un premier chapitre sera consacré à l'historique des pigmentations mélaniques et des naevo-carcinomes du col utérin.

— Un second chapitre nous fera envisager l'étude anatomo-clinique des pigmentations mélaniques du col utérin.

— Dans un troisième chapitre nous réaliserons celle des naevo-carcinomes primitifs du col utérin.

— Enfin, un quatrième chapitre nous permettra de réunir ces différentes lésions bénignes et malignes dans une synthèse histogénétique et pathogénique.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Les lésions mélaniques primitives bénignes et malignes du col utérin sont de découverte relativement récente, et les principaux travaux qu'elles ont suscité, ont été rapportés au cours des trente dernières années.

I - LES LÉSIONS BÉNIGNES

Elles ont été décrites tant au niveau de l'exocol que de l'endocol utérin.

A — LES LÉSIONS EXOCERVICALES

C'est BABES (A.) en 1923, qui publie la première observation de pigmentation mélanique en plaque de l'exocol chez une femme hystérectomisée pour prolapsus total. Il décrit admirablement la pigmentation de la lésion qu'il retrouve histologiquement dans la couche basale de l'épithélium malpighien, le conjonctif sous-jacent et dans l'endothélium de certains vaisseaux.

De 1932 à 1939, c'est surtout l'école allemande qui a tenté de préciser l'existence de pigmentations mélaniques sur l'exocol et sur la muqueuse vaginale avoisinante. SCHILLER (W.) dans les archives de Gynäkologie de 1932 à 1934 d'une part, et dans Zentralblatt für Gynäkologie de 1933 d'autre part en rapporte deux cas : une des taches mélaniques circonscrit l'orifice externe du col en restant purement cervicale, alors que l'autre est cervico-vaginale.

Plusieurs auteurs, notamment HINSELMAN (H.) et GUNTHER (E.) de 1936 à 1939, STEGNER (H.-E.) en 1959, ont observé des mélanocytes pigmentés et des glandes sébacées dans l'exocol ou dans la zone marginale du col utérin. Ces faits ont été rapportés dans la revue Zentralblatt für Gynäkologie. HINSELMAN (H.) mentionne trois observations de taches mélaniques situées sur la muqueuse du col et du vagin :

— La première a été une constatation purement macroscopique sans preuve histologique. Elle ne saurait être retenue.

— La deuxième est située sur la muqueuse vaginale antérieure. Elle n'intéresse pas le col utérin, et ne rentre donc pas dans le cadre de notre étude.

— Dans la troisième, HINSELMAN (H.) a constaté en colposcopie, quelques petits points noirs sur la lèvre antérieure du col. La biopsie a confirmé la présence d'une très faible quantité de pigment dont la répartition dans l'épithélium, dans le conjonctif et dans l'endothélium des vaisseaux correspond aux observations de BABES et de SCHILLER. Malheureusement, l'étude des cellules dans lesquelles on rencontre le pigment fait défaut et aucune technique histochimique ne vient prouver qu'il s'agit bien de mélanine. Nous ne nous croyons pas autorisés à rapporter cette observation.

B — LES LÉSIONS ENDOCERVICALES

La présence d'une pigmentation mélanique en plaque dans l'endocol a été signalée pour la première fois en 1959. C'est en effet, à CID (J.-M.) que l'on doit les 9 premières observations. La découverte sur une pièce chirurgicale d'une tache bleutée visible macroscopiquement sur la paroi postérieure du canal cervical lui fit reprendre toutes les pièces d'hystérectomie de son laboratoire. Le nombre important, apparemment paradoxal, de cas retrouvés est surprenant, et CID (J.-M.) en fut le premier étonné. Il tenta de démontrer le caractère habituel de la présence des mélanocytes pigmentés dans l'endocol utérin, et l'analogie structurale des taches mélaniques du col utérin et des naevi pigmentés cutanés.

A la suite des travaux de CID (J.-M.), GOLDMAN (R.-L.) et FRIEDMAN (N.-B.) découvrent à leur tour en 1967, une tache mélanique de l'endocol, lors d'un examen systématique d'une pièce d'hystérectomie. Sensibilisés par une telle découverte, ils entreprennent une enquête rétrospective sur le matériel de leur laboratoire, isolent ainsi deux nouveaux cas et, à cette occasion, avancent l'identité de ces taches mélaniques endocervicales avec les naevi mélaniques cutanés.

II - TUMEURS MALIGNES

Les naevo-carcinomes primitifs du col utérin, bien qu'extrêmement rares, sont connus depuis très longtemps, mais ne sont parfaitement étudiés que dans des publications relativement récentes.

C'est JOHNSTON (G.-W.) en 1889 qui, le premier, en évoque la possibilité aux vues d'une lésion tumorale pigmentée du col utérin. SCHICKELE (M.) en 1923, décrit une lésion semblant correspondre également à un naevo-carcinome primitif de l'orifice externe du col utérin. Cependant, ces deux observations fort incomplètes, ne sont généralement pas retenues.

C'est TAYLOR (L.-E.) et TUTTLE (H.-K.) qui décrivent le premier cas irréfutable de naevo-carcinome primitif du col utérin, dans les Archives of Pathology de 1944.

Dix ans plus tard, WIMHÖFER (H.) et STOLL (P.) reçoivent une malade pour suspicion de carcinome du col de l'utérus. La découverte d'une tumeur bourgeonnante bleu-noir, leur fait porter le diagnostic clinique de naevo-carcinome. Cette observation complète rapportée dans Zentralblatt für Gynäkologie de 1954, est accompagnée d'une analyse histologique détaillée.

— En 1959, STEGNER (H.-E. von) bénéficiant de l'expérience de ses compatriotes, publie un nouveau cas, cliniquement évident, et confirmé histologiquement. Cette observation a également été rapportée dans Zentralblatt für Gynäkologie.

— En 1959, MERKAS (Z.) de Belgrade, publie dans les archives Serbes de médecine, une quatrième observation courte, mais suffisamment explicite, suivie d'une discussion très intéressante sur les aspects pathogéniques de la lésion.

— En 1961, ABELL (M.-R.) signale dans l'American Journal of Clinical Pathology, un dernier cas de naevo-carcinome du col utérin découvert à l'Université de Michigan pour lequel l'évolution sous traitement, l'histologie et l'histochimie permettent d'affirmer le diagnostic sans réserve.

— Notre observation personnelle constitue donc le 6e cas mondial et le premier cas français indiscutable de naevo-carcinome primitif du col utérin.

⁂

Ce bref rappel historique tend donc à démontrer la rareté des lésions mélaniques bénignes ou malignes du col utérin qu'il nous faut maintenant envisager successivement sous l'angle anatomo-clinique.

CHAPITRE II

LES LÉSIONS BÉNIGNES DU SYSTÈME MÉLANIQUE DU COL UTÉRIN

PREMIÈRE PARTIE

Étude anatomo-clinique des pigmentations mélaniques en plaque de l'exocol utérin

Les recherches que nous avons effectuées dans la littérature nous ont permis de retrouver uniquement trois observations complètes de taches mélaniques de l'exocol rapportées avec une histoire clinique et une analyse histologique. A partir de leur revue, nous proposons d'établir l'étiologie, la clinique, l'évolution, l'étude anatomo-pathologique et le diagnostic de telles lésions.

Pour cela, il nous faut tout d'abord exposer les observations avant de procéder à l'étude anatomo-clinique.

I - EXPOSÉ DES OBSERVATIONS

Observation N° 1 - Babes (A.) 1923

Cette observation recueillie à la Clinique Gynécologique de Bucarest, a été publiée dans la Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique de 1923, et est rapportée intégralement.

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

1) **Antécédents héréditaires et collatéraux**

Non précisés.

2) **Antécédents personnels**

Madame M... S... est une ouvrière, mariée, qui a eu 3 enfants, et qui a fait 2 avortements. Elle a été réglée régulièrement depuis l'âge de 14 ans. Elle n'a d'autres antécédents pathologiques qu'une fièvre typhoïde contractée à l'âge de 19 ans. La réaction de Wassermann est positive.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Depuis son dernier accouchement en août 1923, la malade accuse des douleurs dans les fosses lombaires et dans l'hypogastre. Elle présente tous les signes d'un prolapsus utérin total. La peau du visage est légèrement pigmentée et au niveau du menton on note plusieurs taches, d'une couleur grise, plus foncée. En dehors de cette pigmentation légère de la face, la malade ne présente pas les signes de la maladie d'ADISSON. Par ailleurs, l'examen clinique est négatif.

Il est pratiqué une hystérectomie abdominale totale, avec salpingectomie bilatérale.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) **Macroscopie**

L'utérus mesure 11 cm de longueur ; le corps utérin est légèrement bombé et mesure 2,5 cm de longueur avec un diamètre transversal de 5 cm, un diamètre antéro postérieur de 3 cm, une épaisseur de la paroi de 1,5 cm ; la longueur du col est de 7,5 cm ; le diamètre transversal est de 6 cm avec une épaisseur de 3 cm ; il existe principalement une importante hypertrophie de la lèvre postérieure du col.

La surface de la portion vaginale du col est ridée et d'une coloration en partie blanchâtre, en partie d'un gris cendre diffus ; *au niveau de la lèvre postérieure se trouvent quelques taches, presque noires, de la dimension d'un haricot.* D'une part comme de l'autre de l'orifice externe du col existe une ulcération de la dimension d'un pois et dont la surface est d'un rouge brunâtre. Les trompes mesurent 12 cm de longueur et sont amincies ; la muqueuse tubaire présente un aspect normal.

2) Microscopie

a) *SECTION AU NIVEAU DE LA PORTION VAGINALE DU COL*

La surface de l'épithélium pavimenteux stratifié du col est ondulée, avec des saillies plus ou moins prononcées. La limite inférieure de l'épithélium présente des irrégularités déterminées par des prolongements épithéliaux, les uns plus minces et plus longs, les autres plus épais qui pénètrent dans les couches superficielles du chorion.

L'épaisseur de l'épithélium varie ; dans certaines parties elle en a moins, dans d'autres davantage. La couche cornée est généralement mince et dans certaines parties seulement un peu plus épaisse ; la couche lucidum est bien développée ; la couche granuleuse est formée de 2 à 4 couches de cellules, et la couche réticulaire présente les ponts d'union intercellulaires qui la caractérisent. Enfin, la couche basale, généralement formée d'une seule rangée de cellules est sur presque toute l'étendue de la préparation, d'un brun foncé. Cette coloration est due à des granulations fines brunâtres.

A l'immersion, on constate que la majorité de ces granulations est située dans le protoplasma des cellules basales, surtout aux alentours du noyau. Outre cela, les granulations forment aussi des prolongements fins et longs, situés entre les cellules basales et ayant une direction tantôt perpendiculaire, tantôt parallèle à la surface de l'épithélium. Ces prolongements ressemblent, jusqu'à un certain point, aux prolongements des chromatophores. Des granulations beaucoup plus rares et plus fines se trouvent aussi dans la couche réticulaire de l'épithélium où elles occupent surtout la périphérie des cellules.

A certains endroits, le pigment pénètre jusqu'aux rangées les plus superficielles de la couche réticulaire. Le pigment se trouve encore dans le tissu conjonctif des papilles, à l'intérieur de certaines cellules fusiformes (chromatophores) munies de deux ou plusieurs prolongements. Les cellules pigmentées du chorion sont assez rares par rapport au nombre considérable des cellules épithéliales pigmentées. Dans certaines parties, le pigment se trouve aussi dans l'endothélium des vaisseaux. Aux endroits où le pigment se trouve en petite quantité, il n'est situé que dans les cellules de la couche basale. Dans les préparations colorées par le fer, on constate que les granulations pigmentaires ne donnent pas cette réaction.

Sous l'épithélium, le tissu conjonctif du col, est considérablement épaissi, en partie hyalin avec des vaisseaux très épais, présentant des lésions d'endartérite et de périartérite.

Les capillaires, particulièrement ceux situés dessous l'épithélium sont très dilatés et entourés d'une infiltration cellulaire intense. Au niveau des érosions, l'épithélium manque et est remplacé par un tissu de granulations, riche en polynucléaires et en vaisseaux dilatés, à l'endothélium tuméfié. La muqueuse du col, avec les glandes dilatées, présente une infiltration lymphocytaire intense, surtout autour des vaisseaux dilatés.

b) *SECTION AU NIVEAU DU CORPS UTÉRIN*

La muqueuse utérine est légèrement épaissie. Les glandes sont plus nombreuses qu'à l'état normal, dilatées et ont l'épithélium desquamé et proliféré. Le stroma de la muqueuse présente une infiltration considérable de lymphocytes, particulièrement autour des glandes ; un grand nombre de lymphocytes se trouve aussi à l'intérieur des glandes. La musculature est plus riche en tissu conjonctif ; les vaisseaux sont en grande partie épaissis.

c) *SECTION AU NIVEAU DE LA TROMPE*

Les parois de la trompe sont minces, la muqueuse présente un aspect normal.

D — CONCLUSION

Pigmentation mélanique de l'exocol utérin, découverte à l'examen d'une pièce d'hystérectomie totale effectuée, semble-t-il, pour un prolapsus utérin. Autant que l'on puisse en juger, d'après la lecture de cette observation, le diagnostic de la lésion ne paraît pas avoir été porté cliniquement.

Observation N° 2 - Schiller (W.) 1932

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

1) **Antécédents héréditaires et collatéraux**

Non précisés.

2) **Antécédents personnels**

Madame M... S... est âgée de 49 ans. Elle a été réglée à 16 ans, bien régulièrement, toutes les 4 semaines, les pertes durant 3 jours seulement. Ses dernières règles remontent à 2 ans. Il s'agit d'une quatrième pare n'ayant jamais fait de fausse couche, et dont la dernière grossesse date de 14 ans.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Depuis 25 ans, à la suite de son premier accouchement, la malade présente un prolapsus important, opéré 7 ans auparavant, mais ayant récidivé rapidement. Un léger saignement utérin constaté depuis 3 ans amène finalement la malade à consulter. On ne note aucune anomalie, mais il s'agit d'une femme très brune.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1) Macroscopie

L'aspect macroscopique de la lésion est parfaitement décrit par SCHILLER lors d'un examen gynécologique précis dont le protocole est rapporté intégralement : « Il existe un prolapsus des deux parois du vagin. L'utérus est de grandeur normale, rétro et dextro-versé. Il est mobile et dur. Les paramètres sont infiltrés de manière diffuse, notamment le droit. Sur la paroi vaginale antérieure, on constate la présence d'une *tache gris-cendre* de la grandeur d'un timbre-poste. Elle atteint l'orifice externe du col, sur une largeur d'un doigt environ et présente une limite nette, mais dentelée. Les parois du vagin sont normales, seules quelques petites anomalies pigmentaires insignifiantes sont retrouvées ».

2) Microscopie

L'image histologique est la même sur le col et sur la muqueuse vaginale de voisinage : les cellules de la basale ont leur protoplasme envahi par de petits grains brun foncé, allant jusqu'au noir. Dans de nombreuses cellules, la quantité de pigments granuleux est telle que le noyau est complètement masqué. Dans les couches plus superficielles, le pigment est d'autant moins important, que l'on se rapproche de la surface. A cet endroit, il existe seulement quelques petits amas pigmentaires isolés. Dans les couches profondes, on trouve çà et là, des formations denditriques remplies de pigment. Elles sont disposées en couches circulaires autour des cellules basales, et pour SCHILLER, correspondent aux cellules denditriques de LANGHERANS.

En surface, l'épithélium est garni d'une mince couche kératinisée, due au prolapsus.

Dans le tissu conjonctif, se trouvent, par place, et en assez grand nombre, des cellules fusiformes et des cellules ramifiées. Le protoplasme de ces dernières contient de petits grains pigmentaires irrégulièrement répartis.

De petits grains pigmentaires sont également remarqués dans l'endothélium des capillaires du tissu conjonctif.

La limite de l'épithélium pigmenté avec l'épithélium normal est le plus souvent assez nette. Dans l'épithélium normal, près de la limite pigmentaire, on peut retrouver quelques grains de pigment épars, au niveau de la basale.

Dans l'étude histochimique et chromographique, le pigment se présente comme de la véritable mélanine. Il n'existe pas de réaction au fer, ce n'est donc pas un pigment d'origine hématique. Il est insoluble dans l'alcool, l'éther et l'acétone. Il n'a aucun rapport avec les lipides, et est insoluble dans la chaux. C'est par la méthode de BIZZOZERO, au nitrate d'argent que la coloration apparaît le mieux.

D — CONCLUSION

Pigmentation mélanique de la jonction cervico-vaginale antérieure cliniquement et histologiquement évidente, s'étendant jusqu'à l'orifice cervical, découverte chez une malade atteinte d'un prolapsus utérin récidivant.

Observation N° 3 - Schiller (W.) 1932

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

1) Antécédents héréditaires et collatéraux

Non précisés.

2) Antécédents personnels

Madame K... S... est âgée de 61 ans. Elle a été réglée à 13 ans, puis a présenté une aménorrhée secondaire, jusqu'à l'âge de 18 ans. Depuis, ses cycles sont redevenus réguliers, toutes les 4 semaines, avec des pertes abondantes durant 3 à 4 jours.

Elle a fait 2 fausses couches, sans réaction fébrile, et a eu 6 accouchements normaux. La dernière grossesse remonte à une quinzaine d'années.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Dès la première naissance, la malade avait noté une impression de pesanteur pelvienne. En fait, c'est seulement depuis quelques semaines, à l'occasion d'effort, que les organes génitaux sortent du vagin, du fait d'un prolapsus intense. Il n'existe aucune perte vaginale, ni aucun trouble urinaire.

On ne note pas la moindre anomalie pigmentaire cutanée. Il faut seulement remarquer qu'il s'agit d'une femme à chevelure très noire.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1) Macroscopie

La paroi vaginale est ratatinée, et épaissie. La partie vaginale du col fait presque irruption par la vulve. Elle est colorée de manière circulaire en *noir foncé*. La couleur noire est plus forte à la partie la plus périphérique. Elle devient plus claire au niveau de l'orifice externe du col utérin. Il existe une érosion de la lèvre postérieure cervicale, et un polype en battant de cloche, apparaît par le col.

2) Microscopie

L'aspect histologique est le même que dans l'observation précédente, si ce n'est que la surface de l'épithélium est garnie d'une couche très abondante parakératosique, du fait du prolapsus.

On retrouve donc des cellules fusiformes et des cellules ramifiées, bourrées de pigment dissimulant parfois le noyau. Ce pigment donne les réactions histochimiques de la mélanine et prédomine au niveau de la couche basale de l'épithélium, mais il est retrouvé aussi dans le conjonctif sous-jacent et dans l'endothélium de quelques vaisseaux.

D — CONCLUSION

Pigmentation mélanique de l'ezocol confirmée histologiquement, réalisant une pigmentation noire diffuse plus ou moins intense de toute la portion vaginale du col utérin, observée cliniquement chez une malade atteinte d'un prolapsus majeur avec col utérin à la vulve.

II - ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

A — ETIOLOGIE

1) Fréquence

L'analyse de la littérature ne nous a fait découvrir que 3 observations indiscutables de pigmentation mélanique en plaque de l'exocol utérin : une de BABES (A.) et deux de SCHILLER (W.). Dans deux cas, la tache mélanique est uniquement cervicale alors que dans le troisième, elle est cervico-vaginale.

Notons cependant qu'HINSELMAN (H.) signale 2 cas de tache mélanique du col utérin, malheureusement cet auteur, dans le premier cas, n'a pas confirmé ses constatations macroscopiques par une biopsie et dans le deuxième cas, ne fournit pas de preuves histo-chimiques suffisantes. De ce fait, ses observations ne sont pas utilisables.

Ce sont des lésions extrêmement rares et comme nous le verrons ultérieurement beaucoup moins fréquentes que les taches mélaniques de l'endocol. Il y a lieu de s'étonner du fait que les taches mélaniques soient moins fréquentes au niveau d'une muqueuse malpighienne que d'une muqueuse cylindrique simple.

Il n'est pas impossible qu'une recherche systématique de ces taches mélaniques de l'exocol montre qu'une telle lésion n'est peut-être pas aussi rare que l'on pourrait le croire à partir du petit nombre d'observations rapportées.

2) Age

L'âge des malades n'a été précisé que dans les deux observations de SCHILLER (W.), il était respectivement de 49 ans et 61 ans. Malheureusement BABES (A.) malgré la précision de sa publication, a omis de le mentionner.

AGE	30 à 40 ans	40 à 50 ans	50 à 60 ans	60 à 70 ans
Nombre de cas	0	1 cas	0	1 cas

Compte tenu de ces faits, les taches mélaniques de l'exocol semblent donc apparaître chez les femmes relativement âgées.

3) Parité

On ne peut tirer de conclusion valable d'un nombre de cas aussi faible. Nous livrons donc simplement les faits tels qu'ils se présentent.

Dans les 3 cas, il s'agit de grandes multipares : 3 enfants et 2 fausses couches pour la première malade ; 4 enfants pour la deuxième malade ; 6 enfants et 2 fausses couches pour la troisième malade.

PARITÉ	NULLIPARE	PRIMIPARE	MULTIPARE
Nombre de cas	—	—	3 cas

4) Ménopause

Les deux malades de SCHILLER sont ménopausées alors que la malade de BABES est manifestement en période d'activité génitale puisqu'elle a subi son hystérectomie l'année de sa dernière grossesse.

B — CLINIQUE

Les taches mélaniques de l'exocol ne semblent pas avoir de symptomatologie clinique propre et leur découverte a toujours été le fait d'un examen systématique du col utérin, à partir d'une pièce d'hystérectomie (observation N° 1) ou lors d'un examen gynécologique complet (observation N° 2 et N° 3).

Dans les trois cas, il s'agit d'une symptomatologie d'emprunt liée à un prolapsus, et faite principalement de douleurs lombaires et de pesanteurs pelviennes. Dans l'observation N° 2, il est signalé un léger saignement utérin, sans autre précision permettant de le rattacher à une étiologie précise.

C — EVOLUTION

Pour étudier l'évolution d'une tache mélanique deux conditions doivent être réalisées : tout d'abord, il faut qu'un diagnostic clinique soit fait, puis que l'on suive régulièrement les éventuelles modifications de la lésion.

Dans les deux observations de SCHILLER, le diagnostic clinique a bien été fait, mais nous ignorons si ces taches ont fait l'objet d'une quelconque surveillance.

Il est dès lors, impossible de préciser si elles augmentent avec l'âge, si les traumatismes de la vie génitale peuvent en modifier le cours, ou si elles sont susceptibles de subir des poussées évolutives comparables à celles des naevi pigmentaires cutanés.

D — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1) Macroscopie

a) *LOCALISATION*

L'analyse des observations permet d'individualiser trois formes macroscopiques :

— Petite tache bien circonscrite du museau de tanche dans l'observation N° 1.

— Pigmentation diffuse de toute la portion vaginale du col utérin dans l'observation N° 3.

— Tache extensive cervico-vaginale antérieure dans l'observation N° 2.

b) *LA COULEUR*

Le signe pathognomonique est la coloration grise ou franchement noire, comme le montre le tableau ci-dessous :

Observation N° 1	Coloration noire
Observation N° 2	Coloration gris cendre
Observation N° 3	Coloration noire

c) *L'ETENDUE*

La dimension de la tache est variable, depuis celle d'un « haricot » (selon la propre expression de BABES dans l'observation N° 1), à celle d'un timbre-poste (première observation de SCHILLER). Parfois elle peut même colorer le col de manière diffuse (2e observation de SCHILLER).

2) Microscopie

L'analyse des protocoles histologiques des observations de la littérature permet de dégager les types cytologiques qui constituent les taches mélaniques de l'exocol, la répartition du pigment et l'architecture de telles lésions.

a) *LES TYPES CYTOLOGIQUES*

Les descriptions histologiques mentionnent de manière assez succincte deux types de mélanocytes :

— Le mélanocyte fusiforme qui est le plus répandu et que l'on retrouve au niveau de l'assise germinative de l'épithélium, ainsi que dans le conjonctif sous-jacent. Il s'agit d'une cellule effilée garnie de pigments mélaniques la colorant intensément en noir.

— Le mélanocyte ramifié dont les prolongements fins et longs ont une direction tantôt perpendiculaire, tantôt parallèle à la surface de l'épithélium. Son cytoplasme est rempli de pigments qui soulignent également les prolongements.

On n'a pas signalé de mélanocytes épithélioïdes.

b) *LE PIGMENT MÉLANIQUE*

Le cytoplasme des mélanocytes est tatoué de grains pigmentaires assez réguliers prédominant le plus souvent autour du noyau. Celui-ci est parfois complètement masqué du fait de l'importance du pigment. La pigmentation est la plus intense au niveau des cellules de la couche germinative de l'épithélium. A mesure que l'on se rapproche de la surface, les granulations deviennent beaucoup plus rares, plus fines et siègent surtout à la périphérie des cellules. Quelques grains pigmentaires sont encore retrouvés à l'intérieur des cellules du conjonctif et de l'endothélium des vaisseaux.

Aucun grain pigmentaire n'a été observé en dehors des cellules.

Le pigment ne prend pas les colorations électives du fer. Il n'est donc pas d'origine hématique. Il est insoluble dans l'alcool, l'éther et l'acétone ainsi que dans la chaux. SCHILLER a bien montré ses affinités pour le nitrate d'argent. Il se présente donc comme de la véritable mélanine.

c) *L'ARCHITECTURE*

La tache mélanique de l'exocol semble constituer une lésion histologiquement bien définie, dont la description apparaît relativement stéréotypée dans les trois observations.

Elle se traduit par :

— Une mélanose épithéliale bien limitée par rapport au reste de l'épithélium, prédominant au niveau de l'assise germinative et s'estompant progressivement dans le corps muqueux de Malpighi.

— La présence de quelques cellules pigmentées disséminées dans un chorion fibreux ou scléro-hyalin très dense.

Notons que ces taches mélaniques se sont toutes développées dans l'ombre d'une cervicite chronique très vraisemblablement secondaire au prolapsus de ces malades. Une telle cervicite se caractérise dans les trois observations par une leucoplasie de l'épithélium et s'accompagne en outre, dans la première observation, d'érosion épithéliale, d'un granulome du chorion avec endothélite et infiltrat lymphocytaire massif.

E — DIAGNOSTIC DES PIGMENTATIONS MÉLANIQUES DE L'EXOCOL

Nous envisagerons le diagnostic positif et différentiel.

1) Diagnostic positif

Les taches mélaniques ne possèdent pas de symptomatologie propre et leur découverte procède de signes d'emprunts dus au prolapsus qui les accompagne constamment.

Lorsque le prolapsus est très important, avec col utérin à la vulve comme dans l'observation N° 3, le diagnostic est suspecté dès l'inspection, lors de la constatation d'une tache pigmentée.

Lorsque le prolapsus n'extériorise pas la région cervicale utérine, il est bien évident que le toucher vaginal ne sera d'aucun secours puisque les taches mélaniques ne modifient pas la consistance du col et ne semblent pas créer un relief à la surface de la muqueuse. C'est l'examen au spéculum qui révèle l'existence d'une tache pigmentée dont la nature mélanique devra être confirmée par une biopsie et des colorations électives de ce pigment.

Malheureusement, la constatation d'une tache pigmentée, si elle n'est pas franchement noire, risque d'être prise pour d'autres lésions qu'il nous faut brièvement signaler.

2) Diagnostic différentiel

Il n'est pas exceptionnel en effet de rencontrer au niveau de l'exocol utérin des zones bleutées, violacées ou brunâtres que le clinicien aura tendance à identifier à des lésions qu'il connaît bien :

— Oeuf de Naboth à contenu hémorragique, situé dans les régions profondes du chorion et de ce fait, à peine saillant.

— Ilot d'endométriose cervicale de teinte violacée ou brunâtre, suivant l'ancienneté du processus.

— Suffusions hémorragiques du chorion récentes ou antérieures en rapport le plus souvent avec la cervicite et l'irritation due au prolapsus.

Certains auteurs, comme BABES, ont invoqué dans le diagnostic différentiel des taches mélaniques, les pigmentations toxiques d'origine arsénicale, les pigmentations de la maladie d'Addison. Mais de telles affections sont relativement rares et s'entourent d'un contexte clinique le plus souvent évident qui ferait rattacher la pigmentation à sa cause.

CONCLUSIONS :

Le diagnostic est largement favorisé par la situation particulièrement privilégiée de ces taches au niveau de l'exocol. Mais il ne pourra être effectué que grâce à une recherche systématique de la lésion, pratiquée par un clinicien qui en connaît l'existence, en s'aidant de prélèvements multiples soumis à des colorations spéciales destinées à mettre en évidence le pigment mélanique.

III - TABLEAU RÉCAPITULATIF

N° de l'observation	Année de l'observation	Age de la malade	Parité Ménopause	Antécédents pathologiques	Signes fonctionnels d'emprunt	Circonstances de découverte	Macroscopie	Histologie
Observation n° 1 Babes (A.)	1923	Non précisé	3e pare 2 fausses couches Non ménopausée	Néant	Douleurs lombaires et hypogastriques dues à un prolapsus	Examen systématique d'une pièce d'hystérectomie pratiquée pour prolapsus	Taches presque noires atteignant la dimension d'un haricot sur la face postérieure du col	— Cellules ramifiées pigmentées au niveau de l'assise basale. — Cellules fusiformes garnies de pigment dans le chorion sous-jacent. — Chorion fibreux et hyalin. — Pigments dans l'endothélium des vaisseaux.
Observation n° 2 Schiller (W.)	1932	49 ans	4e pare Ménopausée	Néant	Léger saignement utérin	Examen clinique chez une femme atteinte de prolapsus récidivant	Tache gris cendre cervico-vaginale antérieure de la taille d'un timbre-poste	— Même aspect histologique sur le col et sur la muqueuse vaginale. — Cellules ramifiées pigmentées au niveau de l'assise basale. — Cellules fusiformes et cellules ramifiées retrouvées dans le conjonctif sous-jacent. — Pigments dans l'endothélium des vaisseaux du conjonctif.
Observation n° 3 Schiller (W.)	1932	61 ans	6e pare 2 fausses couches Ménopausée	Néant	Pesanteur pelvienne due à un prolapsus	Examen clinique d'une femme présentant un prolapsus important	Coloration noire diffuse de toute la surface du col utérin	— Cellules ramifiées pigmentées au niveau de l'assise basale. — Cellules fusiformes bourrées de pigment dans le chorion sous-jacent. — Pigments dans l'endothélium des vaisseaux.

DEUXIEME PARTIE

Étude anatomo-clinique des pigmentations mélaniques en plaque de l'endocol utérin

L'analyse de la littérature nous a permis de retrouver 12 observations de pigmentations mélaniques de l'endocol indiscutables, à partir desquelles nous proposons d'établir l'étiologie, les circonstances de découverte, l'évolution, l'étude anatomo-pathologique et le diagnostic de ces lésions bénignes.

Auparavant, il nous faut exposer notre matériel d'étude.

I - EXPOSÉ DES OBSERVATIONS

C'est CID (J.-M.) qui, en Espagne, publia les 9 premiers cas de taches mélaniques de l'endocol que nous rapportons. Par ailleurs GOLDMANN et FRIEDMANN à Los Angelès, dans une publication récente de 1967, signalent 3 nouvelles observations. Les 2 premières observations de CID (J.-M.) ayant été publiées en langue française, sont rapportées intégralement (1). Nous nous sommes efforcés pour toutes les autres observations, de faire une traduction beaucoup plus littérale que littéraire, afin de ne pas trahir la pensée des Auteurs.

Les 9 observations de Cid (J.M.)

Observation N° 1 - Cid (J.M.) 1959

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Aucun antécédent pathologique notable.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Emilia R... âgée de 40 ans, fut opérée par le Docteur R... C..., à l'Hôpital Centenaria en 1944, avec le diagnostic de myome. L'hystérectomie totale montrait un *myome sous-muqueux* de 8 cm, situé sur la face postérieure, près du fond, avec atrophie de l'endomètre en regard.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) Macroscopie

Le col utérin présente quelques petits kystes endo-cervicaux près de l'orifice externe. En outre, la muqueuse canalaire est le siège d'une zone bleuâtre, aux limites précises, d'un diamètre de 6 mm environ, localisée dans la paroi postérieure du canal, au niveau de son tiers moyen. Le reste de cette région a un aspect normal, avec un plissé caractéristique.

(1) Annales Anatomie Pathologique T. 4, n° 3, 1959.

2) **Microscopie**

Les coupes histologiques sériées de la zone pigmentée montrent que celle-ci a un diamètre total de 10,4 mm. Elle occupe la région superficielle de la muqueuse ; elle est faite de foyers isolés, indépendants les uns des autres. Le foyer central est le plus étendu, et s'enfonce plus profondément entre les glandes. Les autres foyers occupent l'axe conjonctif des replis de l'arbre de vie.

Dans les régions pigmentées, l'architecture endocervicale est normale. Les glandes, légèrement dilatées, sont séparées par un stroma parfaitement adapté, qui a les mêmes caractères que dans le reste de la muqueuse. C'est un stroma légèrement fibreux dont les cellules sont disposées en « couronne » plutôt qu'en faisceaux, avec une grande régularité nucléaire. Ces éléments s'entremêlent avec les mélanocytes et il est impossible d'observer entre eux une autre différence que celle des granulations de mélanine. Celles-ci sont abondantes, jaune marron foncé, ce qui permet un examen facile, même sans argentation. Leur nature mélanocytaire (mélanoblastique) est indubitable et il est impossible de les confondre avec de simples mélanophores. La plupart de ces mélanocytes ont une forme allongée, bipolaires, d'autres sont irréguliers, quelques-uns enfin sont rameux ou multipolaires : ces derniers occupent une zone relativement profonde et peu étendue ; leurs prolongements sont tantôt courts, mal définis ou précis, cylindriques, tantôt plus longs et variqueux. De nombreuses formes de transition apparaissent parmi ces différents types de cellules fusiformes bipolaires ou conjonctives, soulignant une origine commune.

D — CONCLUSION

Tache mélanique de l'endocol découverte par analyse systématique d'une pièce d'hystérectomie pour myome sous-muqueux.

Observation N° 2 - Cid (J.M.) 1959

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Non précisés.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Mme F..., âgée de 43 ans, est opérée par le Docteur B... pour des myomes utérins multiples, avec endométriose utéro-ovarienne et kyste folliculaire.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) **Macroscopie**

A l'examen de la pièce, on trouve au niveau de la paroi postérieure, à 2 cm de l'orifice externe, *une zone de la taille d'une lentille, bleuâtre,* assez bien délimi-

tée, ayant l'aspect des naevi bleus de la peau. En se rappelant l'observation précédente, on envisage immédiatement l'existence d'une tache naevique. Sur la tranche de section, cette zone pigmentée mesure 8 x 3 mm ; elle est légèrement surélevée, nodulaire, séparée de la surface par une mince couche de tissu normalement coloré.

2) Microscopie

Au faible grossissement des coupes longitudinales, on voit une muqueuse lisse, sans plis, et avec des glandes étroites dirigées obliquement. Les cellules mélaniques occupent notamment cette zone, qui est la plus pigmentée, tant par l'intensité de la mélanogénèse que par le nombre de mélanocytes. Cette pigmentation décroît graduellement vers l'orifice externe du col, ses cellules s'éparpillant. Sans compter les cellules isolées, la tache, mesurée au microscope, a 9,6 mm.

Quoique la structure du nodule pigmentaire soit de type fibreux, il y a aussi des zones A, où l'on observe une structure lâche, réticulée, et où la mélanogénèse, bien que discrète, se manifeste avec des éléments identiques à ceux des autres zones : cellules bipolaires ou rameuses et épithélioïdes. Il y a une zone superficielle B, située entre les glandes à trajet oblique et l'épithélium du revêtement, de type fibreux franc avec hyalinose marquée, qui, néanmoins montre une bonne pigmentation, avec des cellules bipolaires et épithélioïdes. On pourrait dire de cette zone qu'elle est stabilisée, en raison de l'exiguité des images évolutives.

Une troisième zone C est située au-dessous de la précédente, parmi de grandes glandes endocervicales, dans la région centrale du nodule. C'est la zone la plus étendue, la plus fortement pigmentée. Elle a une structure fibreuse, sans hyalinose. Elle est constituée par des cellules bipolaires ou fusiformes et par un bon nombre de cellules rameuses, bien développées. Les cellules épithélioïdes sont peu nombreuses. Enfin, il faut citer une quatrième zone D, de structure fasciculée lâche, moins fibreuse que les précédentes, avec lesquelles elle se continue. Elle est constituée des mêmes éléments fusiformes et épithélioïdes déjà mentionnés, avec ceci de particulier que ces derniers sont très nombreux. Aux éléments nommés, nous devons ajouter encore les nombreux mélanophores qui, avec une distribution très irrégulière, les accompagnent.

. *Le mélanocyte-mélanoblaste fusiforme :* c'est l'élément le plus abondant. Il conserve la forme bipolaire de la cellule stromatique. On l'observe très facilement dans l'interprétation des images. Celles-ci varient un peu d'une zone à l'autre à cause des différences de tissu. Elles ont un noyau ovoïde ou allongé, bien colorable, à cytoplasme polarisé, plus ou moins abondant. Dans la zone B celui-ci est presque filiforme et se dénonce par les fines granulations pigmentaires qui marquent son cours ondulé parmi les fibres collagènes hyalinisées. Le cytoplasme est plus large dans la zone C, mais surtout dans la limite entre celle-ci et la zone D. Celle-ci est une zone favorisée et propice pour l'examen microscopique, car c'est une zone d'exclusive transformation épithélioïde qui exige un cytoplasme abondant. La pigmentation est assez accentuée, ce qui rend plus facile son identification.

Le mélanocyte rameux ou multipolaire : des trois types cellulaires qui constituent le naevus, celui-ci représente la catégorie la plus nombreuse. Il s'agit de cellules entremêlées avec des cellules fusiformes très pigmentées. Sa caractérisation est pourtant facile. Il présente quelques prolongements cytoplasmiques en général courts et trapus, alternant avec d'autres prolongements plus allongés et variqueux. Ces derniers sont visibles, grâce aux dépôts de mélanine qui remplissent les prolongements et le péricaryon en voilant le noyau cellulaire. Dans la

zone lâche, réticulée (A), l'aspect de ces cellules varie en raison des changements protoplasmiques. A cet endroit, le cytoplasme est ample, plus ou moins polygonal ; il s'en échappe quelques prolongements courts ou allongés avec des granulations pigmentaires fines et régulièrement distribuées.

Le mélanocyte épithélioïde : il est ainsi désigné en raison de sa forme polyédrique et de sa ressemblance avec certaines cellules des naevi cutanés. Nous avons dit qu'on le rencontre un peu partout dans les zones A et B, rarement dans C ; mais il est très abondant dans D où il constitue la seule possibilité évolutive du mélanocyte fusiforme, c'est-à-dire que les cellules multipolaires font défaut à cet endroit. On rencontre aussi ces types cellulaires avec une moindre abondance en des lieux très éloignés du foyer pathologique principal et en l'absence de tout autre type cellulaire pigmenté. Ces cellules se présentent solitaires ou en petits amas de 3 à 5 éléments ; elles sont sphériques, ovoïdes et mesurent à peu près 14 μ. c'est-à-dire qu'elles sont aussi grandes que les cellules épithéloïdes déjà citées. Elles sont dépourvues de prolongements cytoplasmiques ou ne possèdent que de très rares prolongements rudimentaires. Le cytoplasme acidophile présente de nombreuses granulations pigmentaires qui dans certains cas, masquent totalement le noyau. Plus souvent, celui-ci est bien visible au centre d'une zone plus claire ; habituellement arrondi, il peut être aussi irrégulier, avec des échancrures profondes qui suggèrent la possibilité d'une amitose. Autour du noyau, le cytoplasme se charge progressivement de granulations plus grandes. Ce pigment contribue à marquer les limites du cytoplasme par contraste avec le fond peu coloré. En outre, cette cellule est pourvue d'une enveloppe collagène mince, bien identifiable avec le trichrome, quelquefois un peu détachée du cytoplasme. Grâce à ce fait, il est possible de reconnaître cette capsule dans les préparations à l'hémalun-éosine. Ces cellules épithélioïdes ne présentent pas toutes exactement le même aspect ni le même degré de pigmentation. En rapport étroit avec elles, on voit certaines formations cellulaires à cytoplasme rubané et plus ou moins pigmenté contenant deux ou trois noyaux espacés. Dans une de ces formations, de symplastiques, une extrémité reproduit exactement les caractères d'une cellule épithélioïde. Dans une autre, l'extrémité n'est pas arrondie, résulte de la section d'une fibre neuroïde.

D — CONCLUSION

Tache mélanique de l'endocol utérin, découverte par analyse systématique d'une pièce d'hystérectomie pour endométriose.

Observation N° 3 - Cid (J.M.) 1960

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Non précisés.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Madame Clara F..., âgée de 40 ans, a eu 2 enfants.

Depuis un an environ, elle présentait des ménorragies de plus en plus importantes, dues à un myome utérin. On a été obligé de pratiquer une hystérectomie totale en 1956.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) Macroscopie

Sur l'endocol, on remarque la présence de *2 petites taches bleutées* de 1 mm chacune, au voisinage de l'orifice externe.

2) Microscopie

On note deux petits foyers pigmentaires indépendants, l'un distal, de grande densité cellulaire, et l'autre proximal, moins riche en cellules, mais plus étendu. Les deux sont situés dans la couche médiane du chorion, qui est pratiquement dépourvu de glande. Tout le stroma a la même structure, mais la zone pigmentée est plus riche en fibre collagène que le reste. Elle est occupée par des cellules à gros noyau. Les vaisseaux sont petits. Les éléments pigmentaires sont ramifiés, parfois fusiformes, mais très pigmentés. On voit aussi des cellules épithélioïdes isolées, ou en petits groupes compacts. La muqueuse est atrophique, sans pli, avec quelques rares glandes. Le stroma est fibreux dans la zone pigmentée. Les mélanocytes ramifiés et épithélioïdes sont considérés comme caractéristiques.

D — CONCLUSION

Tache mélanique de l'endocol utérin, découverte par analyse systématique d'une pièce d'hystérectomie pour myome.

Observation N° 4 - Cid (J.M.) 1960

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Non précisés.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Ana B... de C..., âgée de 57 ans, n'a eu qu'un seul enfant.

L'examen révélait un gros myome du fond utérin, palpable cliniquement. Des pertes hémorragiques relativement importantes et des douleurs sus-pubiennes allant en s'accentuant, obligèrent à pratiquer une hystérectomie totale. On constata une atrophie des ovaires et de l'endomètre.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) Macroscopie

La muqueuse endocervicale présente une petite *zone pigmentée de 2,5 mm* légèrement acuminée, du fait de la présence de petits kystes muqueux de 1 à 3 mm de diamètre à une extrémité.

2) Microscopie

Les glandes sont abondantes. Le stroma possède de nombreuses cellules, et est, lui-même, assez fibreux. Les éléments sont ovoïdes, légèrement augmentés de volume, avec un aspect moins « schwannomateux » que dans d'autres cas (CID J.-M.). La zone pigmentée se trouve entre deux kystes qui la compriment. Les éléments pigmentaires sont petits. Les ramifications sont courtes et les cellules épithélioïdes sont de petite taille également. La condensation marquée des éléments du stroma attire l'attention sur les artérioles autour desquelles ils se disposent en rangées parallèles. Dans ces rangées, on voit nettement des éléments pigmentés. Les glandes sont également pourvues d'un « renforcement du stroma » circulaire, dans lequel on voit de beaux mélanocytes fusiformes. Les éléments de ce stroma sont pourvus de fines granulations pigmentaires, invisibles sur les préparations courantes.

Dans cette préparation, les éléments pigmentaires sont peu marqués, ne se prêtant guère à une étude de détail.

D — CONCLUSION

Tache mélanique de l'endocol utérin, découverte par analyse systématique d'une pièce d'hystérectomie pour myome.

Les mélanocytes sont retrouvés dans l'adventice des vaisseaux et dans les espaces péri-glandulaires.

Observation N° 5 - Cid (J.M.) 1960

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Non précisés.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Maria Delia de G..., âgée de 44 ans, a eu un enfant.

Elle présentait des ménorragies allant en s'accentuant. Une hystérectomie fut décidée devant la présence de *myomes multiples*, et d'*une hypertrophie utérine* marquée.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) Macroscopie

Sur l'endocol, on voit une *petite tache pigmentée foncée,* située entre plusieurs kystes glandulaires, très superficiels.

2) Microscopie

L'extension de la tache apparaît beaucoup plus importante qu'à l'examen macroscopique. Le foyer principal est très riche en cellules mélaniques situées autour de nombreuses glandes. Les éléments ramifiés sont très développés et forment un enchevêtrement dans lequel CID (J.-M.) retrouve bien le caractère syncitial. Les cellules ramifiées, ainsi que les cellules épithélioïdes sont abondantes et caractéristiques. Autour des glandes, on voit des éléments pigmentaires orientés parallèlement comme les éléments achromiques qui les accompagnent. A la périphérie, on voit nettement des cellules épithélioïdes seules, bien individualisables, car situées dans une zone peu pigmentée : la membrane est bien visible, le cytoplasme est dense, avec un noyau central sphérique.

Le stroma, à distance du foyer pigmentaire est encore signalé comme étant du type « schwannomateux », sur toute la surface du col. On rencontre des éléments épithélioïdes achromiques en faisceaux, éloignés du foyer pigmentaire.

D — CONCLUSION

Tache mélanique de l'endocol utérin, découverte par analyse systématique d'une pièce d'hystérectomie pour myomes multiples.

Découverte de mélanocytes autour des glandes, et d'éléments épithélioïdes achromiques à distance du foyer pigmentaire.

Observation N° 6 - Cid (J.M.) 1960

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Non précisés.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Sra de Fav..., âgée de 39 ans, n'a jamais eu d'enfant et n'a jamais fait de fausse couche.

Cette malade présentait des méno-métrorragies importantes, attribuées à de nombreux myomes utérins. Sur la partie antérieure de l'utérus, à la palpation, on percevait nettement un myome légèrement pédiculé. En raison des hémorragies importantes persistantes, une hystérectomie totale fut pratiquée.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) Macroscopie

Sur l'endocol près de l'orifice externe, on voit une *petite tache bleu-pâle,* aux limites imprécises, de 3 mm approximativement, occupant 3 plis consécutifs de la muqueuse.

2) Microscopie

Les mélanocytes sont peu nombreux, mais bien développés. Les cellules épithélioïdes sont abondantes et de grosse taille. Les éléments ramifiés sont presque tous fusiformes. Le stroma est élastique, pauvre en cellules. Les artérioles peu nombreuses, possèdent une adventice circulaire « schwannomateuse ». La coloration trichromique de MASSON permet de reconnaître quelques petits éléments nerveux se perdant dans le stroma de la zone pigmentaire. En dehors de celle-ci, le stroma possède les caractères habituels typiques de l'endocol.

D — CONCLUSION

Tache mélanique de l'endocol utérin, découverte par analyse systématique d'une pièce d'hystérectomie pour myomes.

Observation N° 7 - Cid (J.M) 1960

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Non précisés.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Madame Emilia de R..., âgée de 46 ans, a eu 3 enfants.

Depuis plusieurs mois, la malade présente des douleurs de la région annexielle droite, accompagnées de ménorragies. L'examen clinique met en évidence une petite masse latéro-utérine droite, et un utérus irrégulier. Le diagnostic de myomes multiples est confirmé sur la pièce d'hystérectomie. L'hypertrophie ovarienne droite apparaît due à un kyste folliculothécal de la grosseur d'une mandarine.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) Macroscopie

Sur l'endocol dans la partie moyenne de la face postérieure, on voit une tache bleutée d'intensité moyenne, qui a la forme d'une lentille, de 3 mm de diamètre, aux limites imprécises.

2) Microscopie

a) *FOYER PRINCIPAL*

La muqueuse est normale mais avec un stroma contenant d'assez nombreuses fibres élastiques dans toute sa superficie, et des cellules au noyau hypertrophié. Les artérioles sont nombreuses, ainsi que les éléments cellulaires.

La zone pigmentée arrive presque jusqu'à l'épithélium de revêtement. Elle est irrégulière, mais parallèle à la surface. A côté du foyer principal existe un autre massif pigmentaire, de densité cellulaire faible. Le foyer principal montre des mélanocytes très pigmentés, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser la coloration par l'argent. Les mélanocytes ramifiés prédominent et les cellules épithélioïdes sont très rares. Elles sont irrégulièrement distribuées, mais accompagnent généralement les artérioles. Dans la région superficielle et moyenne, les artérioles coupées longitudinalement montrent de nombreux mélanocytes dans l'adventice, où ils sont disposés en rangées parallèles comme dans l'observation numéro 4. Cette image est très répandue dans cette zone. On voit aussi quelques nerfs amyéliniques, de taille régulière, pourvus de périnèvres importants. Ils sont accompagnés de ramifications ou de petits troncs non encore séparés. Le périnèvre est certainement augmenté par l'hyperplasie de ses éléments, rappelant l'image de la neurite hypertrophique. A noter dans ce périnèvre épaissi, la présence de 3 mélanocytes.

b) *FOYER DISTAL :*

Il montre des éléments ramifiés épars, avec des cellules épithélioïdes nombreuses, d'étude facile dans leurs moindres détails. Leur capsule réticulo-collagène est bien visible.

D — CONCLUSION

Tache mélanique de l'endocol utérin, découverte par analyse systématique d'une pièce d'hystérectomie pour myomes multiples et kyste folliculo-thécal ovarien.

Nombreux mélanocytes dans l'adventice des artérioles et dans le périnèvre de quelques nerfs.

Observation N° 8 - Cid (J.M.) 1960

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Non précisés.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Madame Clorinda D... de G..., âgée de 46 ans, a eu un enfant et a fait une fausse couche sans complication.

Elle a été opérée pour *myomes utérins :* on a constaté outre la présence de plusieurs myomes, une endométriose ovarienne et un polype endocervical.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) Macroscopie

Dans la muqueuse endocervicale, on remarque 5 taches de petite taille, de forme irrégulière, aux limites imprécises, et de *couleur gris clair.*

2) Microscopie

L'architecture de la muqueuse est normale. Les éléments du stroma se dispersent avec des noyaux orientés dans tous les sens habituellement, mais il existe des zones où les éléments sont parallèles et fasciculés. Les artérioles et les glandes possèdent fréquemment un renforcement périphérique circulaire.

Les mélanocytes occupent une vaste zone, centrée surtout sur le tiers moyen de l'endocol utérin. Les limites de la tache sont imprécises. On remarque quelques mélanocytes isolés, assez éloignés de la tache pigmentaire principale. Sur une coupe, ces mélanocytes espacés, établissent une continuité évidente entre plusieurs petits foyers.

Les mélanocytes sont ramifiés ou cylindriques. La première variété est infinie, contractant des anastomoses assez fréquentes avec les cellules voisines. Les anastomoses mettent en évidence la nature syncitiale du substrat qui serait difficile à apercevoir autrement (CID J.-M.).

Au voisinage de la tache mélanique, on remarque quelques nerfs de calibre régulier avec leur périnèvre bien individualisé. On voit de manière remarquable que tous les éléments du périnèvre des différents nerfs, présentent une pigmentation très nette. Des mélanocytes ont été repérés à l'intérieur d'un tronc nerveux dans les travées séparant les fibres. Dans un nerf, il existe une nette continuité du périnèvre avec une accumulation voisine de mélanocytes. Dans ce cas, il n'a pas été remarqué de cellules de schwann pigmentogènes.

La pigmentation déjà bien visible sous forme de 5 petites taches pigmentaires, apparaît beaucoup plus étendue au microscope. Elle est pratiquement complète. La possibilité de col pigmenté de manière « diffuse » n'est donc pas à écarter, et a déjà été mentionné par BABES (A.) à propos de l'exocol.

D — CONCLUSION

Tache mélanique de l'endocol utérin, découverte par analyse systématique d'une pièce d'hystérectomie pour myomes multiples.

Il existe de nombreux mélanocytes dans le périnèvre de la plupart des nerfs. Quelques-uns ont même été signalés à l'intérieur d'un tronc nerveux.

Observation N° 9 - Cid (J.M.) 1960

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Non précisés.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Madame Elvira de H..., âgée de 50 ans, a eu 2 enfants. Ses accouchements étaient normaux.

A l'approche de la ménopause, cette malade présentait des règles plus ou moins régulières. Des méno-métrorragies importantes obligèrent à intervenir. L'étude de la pièce révéla la présence de *myomes multiples.*

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) Macroscopie

Dans l'endocol, on observe une *tache bleutée de 2 mm,* localisée sur la ligne médiane du canal, à la face postérieure, près de l'orifice externe.

2) Microscopie

L'endocol apparaît très simplifié, avec de rares glandes kystiques entourant l'orifice externe. Au niveau de la tache, les glandes sont absentes de la muqueuse.

Le stroma est nettement « schwannien », dans toute l'étendue de la lame et ses éléments se disposent en structure lâche, sans orientation précise des noyaux. Dans la zone dépourvue de glande, le stroma est formé d'éléments disposés parallèlement à la surface avec un aspect fasciculé. La tache mélanique occupe la zone étroite fasciculée superficielle, avec des éléments pigmentés parallèles à la surface. En dehors de cette zone assez bien limitée, les mélanocytes sont rares.

Ils sont surtout apolaires, sphériques ou ovoïdes avec une charge pigmentaire très inégale, pouvant à l'extrême, masquer le noyau. Parfois, seul le péricaryon est à peine visible. Par endroit, on remarque en très petit nombre, des cellules fusiformes plus grandes, à cytoplasme abondant, et qui sont orientées dans la direction d'ensemble de la coupe.

Aucune cellule ramifiée, ni aucun mélanophore n'a été aperçu. Il n'a pas été remarqué de tronc nerveux. Seuls quelques éléments schwanniens, présentant des caractères nerveux relativement nets, sans périnèvre, ont été notés. Les éléments pigmentaires étaient donc, ici, uniquement épithélioïdes et la tache mélanique se trouvait très superficielle.

D — CONCLUSION

Tache mélanique de l'endocol utérin, découverte par analyse systématique d'une pièce d'hystérectomie pour myomes.

Aucune cellule ramifiée n'a été notée.

Les 3 observations de Goldman (R.L.) et Friedman (N.B.)

Ces trois observations vraiment très pauvres en renseignements cliniques, ne peuvent être analysées séparément suivant notre plan habituel. Nous les envisagerons globalement.

Une observation (n° 12) découverte lors d'un examen histo-pathologique systématique d'un utérus extirpé pour méno-métrorragies, provoqua une vérification de 19 coupes classées comme hémosidérose, sidérose ou pigmentation du col. Ainsi, deux nouveaux cas se rapportant à ce type de lésion, vinrent s'ajouter au premier, trouvé fortuitement.

Observations N° 10, 11, 12 - Goldman (R.L.) et Friedman (N.B.) 1967.

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Non précisés.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

CAS	AGE	PATHOLOGIE
1	46	Myomes multiples
2	50	Adéno-myome
3	43	Règles irrégulières

Il s'agit donc de femmes hystérectomisées pour troubles des règles, consécutifs à la présence de myomes, dans deux cas. Nous ne possédons aucun renseignement précis sur le troisième.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE D'HYSTÉRECTOMIE

1) Macroscopie

Il est simplement noté qu'il existait dans un cas (n° 10) une petite zone noirâtre de l'endocol. Dans l'autre, rien d'anormal ne fut remarqué. Et le troisième cas fut une découverte purement histologique. Ce fut la coupe qui révéla une petite plage brun clair de 4 mm à l'intérieur du stroma du deuxième cas.

2) Microscopie

En colorant par l'hématoxyline et l'éosine, par la méthode de GOMORI, le MASSON-FONTANA, la méthode argentaffine et celle de LILLIE, pour différencier la mélanine de la lipofuschine, on remarqua que les caractères histologiques étaient identiques dans les 3 cas : la lésion est localisée dans le stroma de l'endocol et occupe une petite zone. Les cellules composantes sont situées à quelque distance de l'épithélium de surface, formant un amas de petits groupes cellulaires qui s'infiltrent entre les glandes endo-cervicales. La cellule type présente un petit noyau en forme de fuseau. La caractéristique est la présence de matière cytoplasmique bipolaire, contenant de nombreux grains de pigment brun. Cette matière cytoplasmique, en couche mince, présente parfois une configuration de fibres en formes de vagues. La pigmentation est uniformément abondante et cache les détails du noyau dans de nombreuses cellules. Le pigment donne les réactions histo-chimiques typiques de la mélanine.

Quelques mélanophages ont été notés accidentellement, se différenciant par leur noyau rond, leur magma de matière cytoplasmique et la présence d'un plus grand nombre de granulations pigmentées.

Les cellules de surface et des épithéliums glandulaires ne contenaient pas de mélanine. Par contre, on rencontrait une légère épidermisation de l'épithélium de surface.

D — CONCLUSION

Taches mélaniques de l'endocol utérin, découvertes par analyse systématique de pièces d'hystérectomie pour myomes ou métrorragies.

Seules les cellules fusiformes sont signalées dans cette description histologique succincte.

II - ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

A — ETIOLOGIE

1) Fréquence

Une série chanceuse en début d'étude permit en 27 mois à CID (J.-M.) de réunir 6 observations pour 108 pièces chirurgicales examinées, situant la fréquence à 3,6 %.

Il lui fallut examiner 120 pièces nouvelles pour ne trouver que 2 nouveaux cas, ce qui fit tomber la fréquence absolue à 2,6 %.

Actuellement, CID a examiné 448 utérus, et trouve une fréquence de 1,7 %.

Par ailleurs, GOLDMAN et FRIEDMAN en rapportent 2 observations à partir de l'analyse de 19 coupes qui étaient classées dans leur laboratoire sous la rubrique hémosidérose, sidérose ou pigmentation du col, en plus d'un cas de découverte systématique.

Dans notre travail, en regroupant toutes les observations, sur un total de 468 pièces examinées, la fréquence serait de 3 %. Mais ce chiffre est erroné car nous ignorons combien GOLDMAN et FRIEDMAN ont dû examiner d'utérus pour retrouver les 19 coupes à partir desquelles, ils ont découvert leurs taches mélaniques.

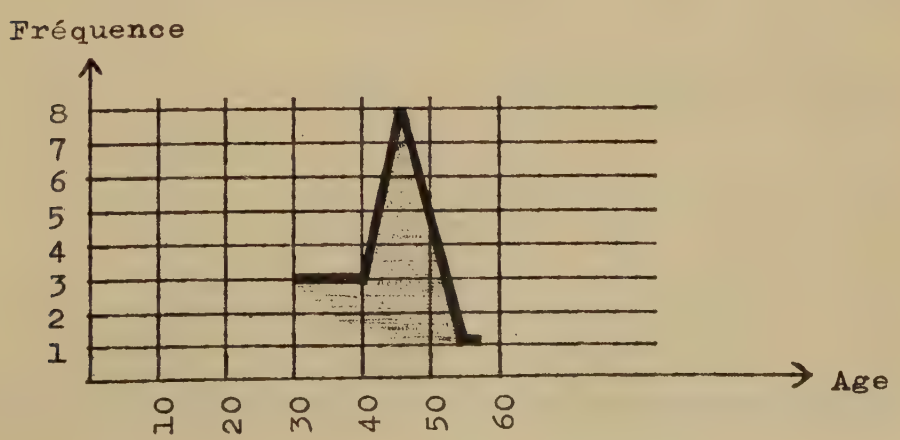
La fréquence des taches mélaniques de l'endocol nous paraît finalement se situer aux environs de 1,5 %.

2) Age

Dans notre statistique, la moyenne d'âge des femmes chez lesquelles on a retrouvé une tache mélanique de l'endocol, se situe à 45 ans. Ils se répartissent de la manière suivante :

AGE	30 à 40 ans	40 à 50 ans	50 à 60 ans
Nombre de cas	3 cas	8 cas	1 cas

En représentant la fréquence en fonction de l'âge, on obtient le profil suivant :



Nous n'avons trouvé aucun cas de tache mélanique de l'endocol avant 30 ans, ce qui ne signifie nullement qu'on ne les rencontre pas. Il semble que cela corresponde au fait que l'âge moyen de l'hystérectomie se situe au-delà de la trentième année. Ainsi, le nombre de pièces opératoires examinées avant 30 ans, est peu élevé.

On ignore s'il existe des taches mélaniques juvéniles du col, comme les naevus pigmentés juvéniles des téguments (SPITZ).

3) Parité

Elle est précisée dans 8 observations sur 12, comme l'indique le tableau suivant :

PARITÉ	NULLIPARE	PRIMIPARE	MULTIPARE
Nombre de cas	2	3	3
%	13 %	22 %	22 %

Ce tableau montre donc que la parité ne semble jouer aucun rôle dans le développement des taches mélaniques puisqu'on les observe aussi bien chez les nullipares que chez des multipares.

4) Ménopause

Dans la plupart des observations de taches mélaniques nous manquons de renseignements en ce qui concerne la ménopause. Nous constatons simplement qu'il s'agit de femmes, qui de par leur âge, sont soit ménopausées soit en période de pré-ménopause.

B — CLINIQUE

Les taches mélaniques de l'endocol ne semblent pas avoir de traduction clinique propre, et ont toujours été découvertes par des examens systématiques d'une pièce d'hystérectomie.

Leur symptomatologie a donc été une symptomatologie d'emprunt, liée à une affection associée ayant nécessité l'hystérectomie.

— Dans 10 cas sur 12, les signes cliniques étaient en rapport avec la présence de myomes et dominée par des méno-métrorragies.

— Dans 2 cas, la symptomatologie correspondant à une endométriose était dominée par des dysménorrhées. Dans le premier cas, l'endométriose était associée à des myomes multiples, mais dans le deuxième, elle était isolée.

La répartition des cas cliniques en fonction de l'association pathologique, se traduit par le tableau suivant :

ASSOCIATION PATHOLOGIQUE	
Myome	10 sur 12
Polype endocervical	1
Endométriose isolée	1
Kyste folliculo-thécal	1
Métrorragies isolées	1

On est alors en droit de se demander si l'extraordinaire fréquence de l'association : tache mélanique de l'endocol-myome, ne dépasse pas le niveau de la coïncidence.

C — EVOLUTION

Il apparaît donc que les taches mélaniques de l'endocol, comme les naevus cutanés, augmentent avec l'âge, mais on ignore tout de leur évolution réelle, car elles n'ont été constatées que sur des pièces d'hystérectomie. C'est donc dire que leur évolution reste totalement inconnue. Ces notions s'expliquent aisément par le fait que les taches mélaniques n'ont jamais été découvertes cliniquement. Il est dès lors impossible d'établir un pronostic et de préciser si de telles lésions possèdent le même potentiel évolutif que certains mélanomes cutanés.

D — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1) Macroscopie

a) *LOCALISATION*

Dans les observations de CID (J.-M.) toutes les taches mélaniques de l'endocol sont localisées sur la face postérieure du canal cervical et reste sans contact avec l'exocol. GOLDMAN et FRIEDMAN n'ont pas précisé la situation de celles-ci sur l'endocol.

Cette notion implique donc une ouverture du col par une section sagittale de sa paroi antérieure, afin de le dérouler et d'exposer ainsi sa face postérieure sans la traumatiser. Dans ces conditions, la recherche des taches pigmentaires s'effectuera avec le maximum de chances.

b) *LA COULEUR*

Dans la majorité des cas, la coloration bleue a toujours été le signe pathognomonique qui a attiré l'attention. L'intensité de la couleur du foyer variant d'ailleurs, en raison directe de la densité du tissu pigmentaire : c'est ainsi que la coloration était intense dans les cas n° 2, n° 4 et n° 5, et à peine visible dans l'observation n° 6.

Dans les 3 cas n° 8, n° 10 et n° 11, cependant, il s'agissait d'une coloration noire, gris-clair, et brun-clair.

Aucun cas de naevus achromique de l'endocol n'a été signalé.

La répartition des teintes en fonction des cas, s'établit de la manière suivante :

Teinte	Bleue	Brun clair	Noire	Gris clair
Nombre de cas..	8	1	1	1
Pourcentage	73 %	9 %	9 %	9 %

c) *L'ÉTENDUE*

L'étendue des taches mélaniques varie d'un cas à l'autre, avec des extrêmes allant de 1 mm de diamètre pour les plus petites (observations N° 3 et N° 4), jusqu'à 9 mm pour les plus volumineuses (observation n° 2), leur diamètre moyen s'échelonnant entre 3 et 6 mm.

Ces notions expliquent parfaitement que les plus petites taches mélaniques passent inaperçues à l'œil nu. Elles risquent également d'échapper à l'examen microscopique, car la pigmentation très localisée ne sera pas intéressée par le prélèvement systématique, ou bien n'attirera pas l'attention de l'histo-pathologiste, du fait de la pauvreté de la condensation pigmentaire.

2) **Microscopie**

L'analyse des différents protocoles histologiques rapportés dans la littérature, permet d'individualiser les types cytologiques entrant dans la constitution des taches mélaniques de l'endocol, la répartition du pigment, et l'architecture de la lésion.

a) *LES TYPES CYTOLOGIQUES*

CID décrit de manière assez détaillée dans son observation numéro 2, trois types de cellules correspondant au mélanocyte fusiforme, au mélanocyte rameux ou multipolaire, et enfin au mélanocyte épithélioïde.

Le mélanocyte fusiforme, élément le plus abondant se présente comme une cellule allongée au noyau ovoïde, bien colorable. Le cytoplasme plus ou moins abondant est polarisé. Parfois la cellule prend un aspect filiforme et seules de fines granulations pigmentaires marquent son cours ondulé, parmi les fibres collagènes hyalinisées.

Le mélanocyte rameux ou multipolaire correspond à une cellule aux prolongements cytoplasmiques, tantôt courts et trapus, tantôt allongés et variqueux. Les granulations pigmentaires sont très importantes dans le cytoplasme cellulaire, mais soulignent également de manière très nette les prolongements cytoplasmiques.

Le mélanocyte épithélioïde a une forme polyédrique et rappelle de manière saisissante certaines cellules de naevi pigmentaires cutanés. Il se présente de manière solitaire ou en petits amas de 3 à 5 éléments. Il est dépourvu de prolongements, et son cytoplasme acidophile contient de nombreuses granulations pigmentaires qui, dans certains cas, masquent le noyau. Le plus souvent, celui-ci apparaît arrondi ou irrégulier, avec des échancrures, nettement visible au centre d'une zone plus claire. Cette cellule est pourvue d'une membrane relativement mince, bien identifiable, quelquefois légèrement détachée du cytoplasme.

Quel que soit leur aspect, ces mélanocytes sont retrouvés dans les espaces péri-glandulaires (observations N° 4 et N° 5), dans l'adventice des vaisseaux (observations N° 4 et N° 7),dans le périnèvre (observations N° 7 et N° 8),et même à l'intérieur d'un tronc nerveux (observation N° 8).

b) *LE PIGMENT MÉLANIQUE*

Les granulations pigmentaires mélaniques sont généralement réparties de manière régulière au sein du cytoplasme cellulaire. Cette disposition rend plus facile l'identification et l'étude de la morphologie des cellules. L'intensité du pigment peut être telle qu'il masque complètement le noyau. De fines granulations assez régulièrement distribuées, permettent également de suivre les prolongments cytoplasmiques qu'elles envahissent.

Dans la majorité des observations, les grains mélaniques siègent à l'intérieur des mélanocytes, mais ils peuvent également tatouer le tissu conjonctif interstitiel sous la forme d'amas ou de petites trainées pigmentées extra-cellulaires.

Comme l'ont bien montré GOLDMAN et FRIEDMAN, en utilisant les colorations par l'hématoxyline et l'éosine, la méthode de Gomori, celle de Fontana modifiée par Pierre MASSON, la technique de Lillie pour éliminer la lipofuschine, le pigment présente tous les caractères histo-chimiques de la mélanine.

c) *L'ARCHITECTURE*

Les différents types cellulaires sont le plus souvent répartis isolément, au sein d'un conjonctif fibreux dense. Par place, ils peuvent se réunir en minces faisceaux ou en cordons grêles. Ils s'intriquent parfois à des filets nerveux amyéliniques ou s'enroulent autour du périnèvre, en réalisant, semble-t-il, des ébauches d'allure mesnérienne, assez comparables à celles que l'on rencontre dans le neuro-naevus cutané. De telles images sont réalisées dans l'observation N° 7 de CID. Ils peuvent également se condenser et encorbeiller les glandes intra-murales. L'ensemble est tatoué par des traînées pigmentaires intra ou extra cellulaires.

Un tel tableau lésionnel, par la pauvreté des éléments mélanoblastiques, leur disposition fasciculée, l'importance du conjonctif interstitiel, l'extension neuroïde et la pigmentation, se rapproche d'une façon étonnante du substratum histologique du naevus bleu dermique de TIECHE, ou de la tache mongolique.

E — DIAGNOSTIC DES TACHES MÉLANIQUES DE L'ENDOCOL

Nous envisagerons le diagnostic positif, puis le diagnostic différentiel, avant d'en tirer les conclusions qui s'imposent.

1) Diagnostic positif

Le diagnostic clinique des taches mélaniques nous retiendra peu, car la lésion est située dans le canal endo-cervical, et de ce fait n'est pas accessible à l'œil nu. C'est du moins, ce qu'il ressort de toutes les observations publiées.

Est-ce à dire que le diagnostic est absolument impossible ? Nous ne le pensons pas, car la muqueuse endocervicale peut parfois s'extérioriser dans des conditions pathologiques diverses, et il est possible, dans des cas particulièrement privilégiés, qu'une tache mélanique bas située dans le canal cervical, puisse être

décelée par la seule inspection du col utérin. Un ectropion particulièrement important, une béance et une déformation du col chez la grande multipare, une dilatation du col du post-partum, constituent des conditions favorables à la découverte de ces taches mélaniques. De plus, il sera toujours possible d'accentuer l'éversion de la muqueuse endocervicale, en s'aidant de la traction des valves du spéculum sur les culs-de-sacs vaginaux.

Sur la pièce opératoire, le diagnostic devrait être évident, si l'on en croit CID qui, à lui seul, réunit 9 observations et GOLDMAN et FRIEDMAN qui en retrouvent trois cas par une recherche systématique après les travaux princeps de l'auteur espagnol.

Ceci laisse finalement supposer que les taches mélaniques sont beaucoup plus fréquentes qu'on ne le pense. Il semble que leur rareté provienne du fait que la plupart des chirurgiens, des gynécologues et des anatomo-pathologistes, les ignorent ou les confondent avec d'autres lésions qu'il convient maintenant de discuter.

2) **Diagnostic différentiel**

Sur une pièce d'hystérectomie les taches mélaniques peuvent, en effet, être confondues avec :

a — Une tache pigmentée en rapport avec une hémorragie ancienne tatouée de pigments hémosidériniques.

b — Un foyer d'endométriose endocervicale qui peut parfaitement se traduire sous l'aspect d'une tache bleutée ou brunâtre.

c — Un œuf de Naboth intra-mural dont le contenu hémorragique peut apparaître par transparence à travers une muqueuse œdématiée.

3) **Conclusions**

De telles lésions par leur bénignité évidente n'incitent pas l'opérateur ou le pathologiste à effectuer un contrôle histologique, condition formelle du diagnostic.

Le diagnostic de tache mélanique de l'endocol ne pourra donc être effectué que si les conditions suivantes sont réalisées :

— a. — Recherche systématique de la lésion, par un pathologiste ou un gynécologue parfaitement averti de la question.

— b. — Prélèvements systématiques et multiples de toutes les anomalies pigmentaires observées au niveau du canal endocervical.

— c. — Utilisation systématique de colorations spéciales pour la mise en évidence du pigment mélanique.

III - TABLEAU RÉCAPITULATIF

	Age de la malade	Parité Ménopause	Signes fonctionnels d'emprunt	Circonstance de découverte = Analyse systématique d'une pièce d'hystérectomie pour :	Macroscopie	Localisation de la tache mélanique	Microscopie Taches mélaniques de l'endocol	Tumeurs mélaniques d'autres localisations
Observation n° 1 Cid (J.M.) 1959	40	Nullipare non ménopausée	Métrorragies	Myome du fond.	Kyste de l'endocol + tache bleutée macroscopique de 6 cm (10,4 au micro).	Endocol, face postérieure 1/3 moyen.	Mélanocytes fusiformes et ramifiés à prolongement variable.	Non précisé
Observation n° 2 Cid (J.M.) 1959	43	Inconnue non ménopausée	Dysménorrhées	Endométriose utéro-ovarienne.	Tache lenticulaire bleutée 8 mm x 3 mm (9,6 au micro).	Endocol, face postérieure à 2 cm orifice externe.	Mélanocytes fusiformes ou ramifiés et épithélioïdes pigmentés.	»
Observation n° 3 Cid (J.M.) 1960	40	Multipare Ménopause non précisée	Ménorragies	Myome.	2 petites taches pigmentaires bleutées de 1 mm diam.	Endocol, face postérieure vers orifice externe.	Mélanocytes pigmentaires ramifiés et épithélioïdes.	»
Observation n° 4 Cid (J.M.) 1960	57	Primipare Ménopausée	Ménorragies	Myome.	1 zone pigmentée de 2,5 mm.	Endocol, face post. (sans précision de siège).	Mélanocytes pigmentaires ramifiés et fusiformes péri-vasculaires et péri-glandulaires.	»
Observation n° 5 Cid (J.M.) 1960	44	Primipare Ménopause non précisée	Non signalés	Myomes multiples.	Petite tache pigmentée bleutée foncée.	Endocol, face postér. (sans précision de siège).	Mélanocytes ramifiés et épithélioïdes colorés et achromiques.	»
Observation n° 6 Cid (J.M.) 1960	39	Nullipare Non ménopausée	Méno-métrorragies	Myomes multiples.	Petite tache bleue pâle de 3 mm.	Endocol face postér. près de l'orif. ext.	Mélanocytes épithélioïdes et fusiformes prédominants.	»
Observation n° 7 Cid (J.M.) 1960	46	Multipare Ménopause non précisée	Méno-métrorragies	Myomes multiples et kyste folliculothécal.	Tache bleutée d'intensité moyenne 3 mm (2 foyers en microscopie).	Endocol, partie moyenne de la face postér.	Mélanocytes très colorés, ramifiés, prédominants. Rares cellules épithélioïdes. Mélanocytes péri-vasculaires.	»
Observation n° 8 Cid (J.M.) 1964	46	Primipare 1 fausse couche Ménopause non précisée	Méno-métrorragies. Dysménorrhée	Myomes multiples. Endométriose ovarienne. Polype endocervical.	5 petites taches gris clair.	Endocol face postérieure 1/3 moyen.	Mélanocytes ramifiés. Mélanocytes pigmentés dans le périnèvre. Pigmentation très étendue.	Non précisé
Observation n° 9 Cid (J.M.) 1964	50	Multipare Ménopausée	Ménorragies	Myomes multiples.	Une tache bleutée de 2 mm.	Endocol face post. ligne médiane près de l'orif. ext.	Mélanocytes sphériques et épithélioïdes. Quelques cellules fusiformes. Pas de cellule ramifiée.	»
Observation n° 10 Goldman (R.L.) Friedman (N.B.) 1967		Parité et ménopause non précisées	Ménorragies	Myomes multiples.	Une petite zone noire.	Endocol (sans précision).	Mélanocytes fusiformes et ramifiés.	»
Observation n° 11 Goldman (R.L.) Friedman (N.B.) 1967	50	»	Ménorragies	Myome.	Petite plage brun clair de 4 mm.	Endocol (sans précision).		»
Observation n° 12 Goldman (R.L.) Friedman (N.B.) 1967	43	»	Règles irrégulières	Méno-métrorragies.	Aucun pigment visible macroscopiquement.	Endocol (sans précision).		»

CHAPITRE III

LES NAEVO-CARCINOMES DU COL UTÉRIN

Étude anatomo-clinique des Naevo-Carcinomes primitifs du col utérin

La revue de la littérature nous a permis de retenir 5 observations indiscutables de naevo-carcinome primitif du col, auxquelles nous ajouterons notre observation personnelle. A partir de leur revue détaillée, nous proposons de tenter d'établir l'étiologie, les circonstances de découverte, la symptomatologie clinique, l'évolution, l'étude anatomo-pathologique, le diagnostic et la thérapeutique de ces tumeurs malignes du système mélanique.

Dans un premier temps, nous allons procéder à l'exposé des observations, avant de nous consacrer à l'étude anatomo-clinique.

I - EXPOSÉ DES OBSERVATIONS

En 1889, JOHNSTON (G.-W.) a signalé le premier, un naevo-carcinome du col utérin. Cette observation n'est généralement pas retenue, parce que trop succincte et parce qu'elle peut prêter à discussion. Il nous a été impossible d'obtenir une copie de l'original.

En 1923. SCHICKELE (M.) publie un mélanosarcome de l'utérus, à la Société Anatomique de Paris. Son observation semble effectivement correspondre à un mélanosarcome primitif de l'utérus au niveau de l'orifice externe. Sa malade a subi une hystérectomie non élargie et est décédée quelques jours après. La zone des paramètres était truffée de métastases ne dépassant pas la grosseur d'une tête d'épingle, de même structure que la tumeur primitive. Nous avons obtenu la publication originale qui est malheureusement beaucoup trop incomplète pour ne pas être discutée, et pour être rapportée dans le cadre de notre étude clinique et anatomo-pathologique.

Les 5 observations de la littérature médicale *

Observation N° 1 - Taylor (C.E.) et Tuttle (H.K.) 1944

La malade était une veuve blanche, née en Espagne en 1866, et ayant vécu à Panama depuis 1908.

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

1) Antécédents héréditaires et collatéraux

Les parents de cette malade sont décédés de vieillesse. Un frère est encore vivant et en bonne santé. Cinq autres frères et sœurs sont décédés de maladie n'ayant aucun lien commun avec la sienne.

2) Antécédents personnels

Elle a eu 5 enfants, dont 3 sont vivants et en bonne santé, alors que deux sont morts de maladie infantile. On ne retrouve pas de cancer ou de maladie familiale dans les antécédents.

On ignore l'âge où elle a été réglée, et si ses règles étaient régulières ou non. On sait seulement que sa ménopause, survenue en 1912 à l'âge de 46 ans, s'est déroulée normalement.

---

* Toutes ces observations sont étrangères et nous nous sommes efforcés de rendre aussi fidèlement que possible le texte original.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

La malade est vue pour la première fois, à Gorgas Hospital en 1930, à l'âge de 64 ans. Elle se plaint de pertes sanglantes vaginales et de douleurs abdominales vagues, depuis un mois. L'examen physique met en évidence une tumeur bourgeonnante (dont on ignore la taille et la couleur), sur la lèvre antérieure du col. La paroi vaginale apparaît normale.

Le 17 octobre 1930, en tentant d'effectuer une biopsie avec l'intention de poser immédiatement du radium, lors de l'anesthésie locale (90 cc de Procaïne à 1 ‰), une hémorragie profuse oblige à faire une hystérectomie vaginale en urgence, avec cautérisation.

Trompes et ovaires apparaissent comme normaux ; ils sont conservés. La convalescence se fait sans complication. Il ne semble pas y avoir eu d'autre thérapeutique.

Le 27 décembre 1935, la malade est hospitalisée pour une dacryocystite et l'examen complet fait découvrir un gros ganglion lymphatique noir, de la région inguinale droite, qui est excisé immédiatement. On met en évidence un petit diabète.

Le 14 juillet 1938, on excise à nouveau un nodule noir apparu sur le clitoris.

En février 1939, la malade est hospitalisée pour contrôler son diabète. On note alors plusieurs aires pigmentées sur les grandes lèvres.

En juillet 1941, une nouvelle hospitalisation est nécessaire pour équilibrer son diabète. En plus des régions pigmentées de la vulve, on note un œdème et une ulcération peu profonde autour du méat uréthral.

Le 17 janvier 1942, la malade est adressée en urgence, car elle se plaint de douleurs vives en urinant et ses urines sont *noires*. Elle accuse des douleurs dans la jambe droite et présente des pertes vaginales sanglantes. Le vagin est envahi par un mélanosarcome inopérable, propagé aux grandes lèvres qui sont colorées en pourpre noir.

Durant l'année 1942, et le début de l'année suivante, elle consulte 3 fois pour les mêmes raisons. Son état général se détériore rapidement, tandis que la tumeur s'étend.

Le 30 avril 1943, elle meure à l'âge de 79 ans, soit 13 ans après la découverte de la tumeur primitive.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1) Macroscopie

Col et utérus (1930) : le fond utérin est petit, atrophié. La surface et la marge du col ont été cautérisées. A la section, on remarque plusieurs plages un peu plus sombres et plus fermes que le tissu voisin.

Tumeur de la paroi vaginale (1934) : les deux fragments mesurent 2 x 2 x 1 cm et 1 x 1 x 0,5 cm. Ils sont composés d'un nodule homogène noir.

Le ganglion lymphatique inguinal droit (1935) est ovalaire, de 4 x 2,8 cm et contient un matériel brun-noirâtre évoquant le goudron.

La tumeur du clitoris (1938) mesure 3,5 x 1,5 x 0,5 cm. Elle est gris-brunâtre, avec un nodule central plus noir.

2) **Autopsie**

En dehors de l'ascaridiose, d'athérosclérose généralisée, et de kératose sénile des mains, l'examen n'a pas permis de mettre en évidence d'autres atteintes pathologiques.

L'examen soigneux de la peau n'a pas révélé de nodule tumoral.

La paroi vaginale et la vulve sont envahies par une tumeur nécrotique extensive, irrégulière, ulcérée en surface. Sa couleur est noire ou rouge noirâtre. Entre les nodules tumoraux, la peau ou la muqueuse apparaissent noires également. A la périphérie vulvaire, il y a des petits nodules noirs, comme des grains de blé, infiltrant la peau. Le plafond vaginal, en l'absence d'utérus, apparaît comme œdémateux, avec une infiltration néoplastique. Plusieurs anses intestinales sont atrophiques, mais non envahies. Par contre, le plancher de la vessie est atteint par le processus tumoral, qui infiltre la paroi uréthrale, obstruant partiellement le méat.

Des métastases sont retrouvées dans les poumons, le myocarde, le diaphragme, le foie, les surrénales et les ganglions lymphatiques inguino-pelviens. Ces ganglions varient énormément dans leur taille et leur couleur, allant du blanc-jaune au gris et au noir charbon. La plupart sont fermes, quelques-uns cependant, ont une consistance plus molle.

3) **Etude microscopique**

Tous les aspects histologiques provenant des différentes pièces chirurgicales et des métastases retrouvées lors de l'autopsie sont superposables. On reconnaît deux grand types histologiques bien définis.

a — Le premier aspect correspond à la tumeur sombre ayant envahi les tissus du col, ainsi que les nodules métastatiques noirs, et qui contient de la mélanine en abondance. L'aspect anaplasique cellulaire est peu marqué. La plupart des cellules ont une forme allongée, *fusiforme*. Les noyaux sont volumineux et hyperchromatiques. Les mitoses sont rares. Le cytoplasme est pauvre et basophile, et quelques cellules contiennent de nombreux petits grains de mélanine.

b — Le deuxième aspect correspond aux nodules métastatiques pâles qui sont relativement dépourvus de mélanine. Dans cette zone, seules quelques cellules contiennent de petits grains de pigment. La forme cellulaire se montre, ici, plus anaplasique, la plupart des cellules étant grandes et ayant une forme *polyédrique*. Les noyaux sont larges, vésiculeux, et contiennent des nucléoles évidents. Les aspects mitotiques sont plus nombreux. Le cytoplasme est abondant et montre une fine trame basophile.

Entre ces deux types, on trouve toutes les formes intermédiaires habituelles.

Toutes ces zones tumorales sont relativement bien vascularisées, et contiennent quelques vaisseaux aux parois mal définies. Autour de ces vaisseaux, le stroma est pauvre et apparaît comme uniquement concentré à leur périphérie.

Dans les poumons et le cœur, on distingue des embols de cellules tumorales, siégeant librement dans la lumière des vaisseaux.

Dans quelques métastases, on rencontre de rares cellules géantes, qui apparaissent comme ayant été formées par la fusion de plusieurs grandes cellules polyédriques.

D — CONCLUSION

La peau, examinée avec attentionne montre pas de naevus pigmenté. Comme la malade n'a présenté aucune manifestation oculaire ni nerveuse, pendant les 13 années de l'évolution, la tumeur du col peut être retenue comme primitive. Il apparaît en effet, impensable, qu'une tumeur mélanique maligne d'un autre territoire viscéral, puisse métastaser, pendant autant d'années inexorablement sur le col et dans le vagin. Il s'agit donc d'un naevo-carcinome primitif du col utérin.

Les techniques de mise en évidence de la mélanine n'ont pas été précisées.

Observation N° 2 - Wimhöfer (H.) und Stoll (P.) 1954

Madame H... 47 ans, femme de cultivateur, est envoyée le 10 septembre 1951, à la clinique gynécologique de l'Université d'Heidelberg pour suspicion de carcinome du col de l'utérus.

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

1) Antécédents héréditaires et collatéraux

L'anamnèse familiale est sans particularité. On ne retrouve pas de trace de carcinome dans la famille.

2) Antécédents personnels

Cette malade n'a subi aucune intervention chirurgicale. Elle a été réglée à 15 ans. Ses règles étaient peu abondantes, mais duraient 8 jours pour un cycle de 28 jours.

Elle a eu 5 accouchements normaux, et n'a fait aucune fausse couche.

Elle n'a avoué aucune maladie vénérienne.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Chez une malade ne présentant aucune atteinte de l'état général, notamment pas de perte de poids, pas de troubles urinaires ni du transit, apparaît en août 1951, une hémorragie génitale pour laquelle elle est amenée à consulter. Son médecin l'envoie directement à la clinique pour bilan. Seules des règles qui avaient tendance à devenir irrégulières depuis 9 mois, avec apparition de pertes jaunâtres puis brunâtres, sont à noter, mais n'ont guère inquiété la malade à l'approche de la ménopause.

L'examen général ne révèle aucun processus organique, mais il existe sur la lèvre postérieure du col, une tumeur bourgeonnante, bleu-noir, de la grosseur d'une noix, indolore et qui saigne au contact. Sa surface est un peu névrosée.

A droite, en arrière, dans le cul-de-sac vaginal, existe une petite plage noire, plutôt plate, de 5 mm de diamètre. On note une ectopie des deux lèvres du col.

Au toucher vaginal : l'utérus apparaît un peu augmenté de volume (multipare), rétrofléchi et mobile. Les paramètres sont raccourcis des deux côtés, mais sans infiltration apparente.

Une biopsie est pratiquée en même temps que la pose de radium (60 mg pendant 30 heures). Comme le caractère pigmentaire de cette tumeur ne prête pas à confusion, la malade est présentée à un dermatologue, un neurologue, un oto-rhino-laryngologiste, et un ophtalmologiste. Aucune trace de mélanome n'est retrouvée et le diagnostic de mélanome malin primitif du col de l'utérus est posé.

Le 27 septembre 1951, soit un mois après les premiers symptômes, on pratique une opération de WERTHEIM avec lymphadénectomie. Tout se passe sans complication, et la patiente quitte l'hôpital le 21e jour.

Six semaines après, on institue un traitement aux rayons X : 3 fois 300 roentgen sur le ventre et dans 2 champs postérieurs (grandeurs des champs 10 x 15 cm - distance : 40 cm - 180 Kv - 5 mA - 18 roentgen par minute). Le traitement n'est pas suivi d'altération notable de l'état général.

Les examens de contrôle, pratiqués tous les deux à trois mois, ne montrent aucune récidive, ni métastase.

Le 11 mai 1953, soit 18 mois après l'opération, la malade se plaint de douleurs dans la partie gauche du thorax et dans l'articulation de l'épaule droite. Les radiographies montrent des métastases multiples, avec fractures spontanées, notamment Métastases de l'omoplate droite, et de la région des hiles pulmonaires.

Ces nombreuses métastases sont au-dessus de toute ressource thérapeutique, et aucun autre traitement aux rayons X n'est entrepris.

La malade décède le 27 juillet 1953, à l'âge de 49 ans, soit 22 mois après l'intervention.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1) Examen macroscopique de la pièce

L'utérus extirpé avec une collerette vaginale de 3 cm de largeur, mesurait 7 cm à l'hystéromètre. Le col de l'utérus et la lèvre postérieure, en particulier, étaient occupés par une tumeur bleu-noir, bosselée, paraissant nettement délimitée macroscopiquement.

Dans le cul-de-sac vaginal postérieur et sur la lèvre antérieure, on retrouvait plusieurs petites taches circonscrites, colorées en noir de la même façon.

Dans le paramètre, à droite, on apercevait un nodule lymphatique de couleur noire, gros comme une lentille, le long de l'artère utérine.

Les vaisseaux lymphatiques étaient légèrement colorés de noir. Néanmoins, macroscopiquement, on ne pouvait retrouver la présence de métastases dans d'autres nodules lymphatiques à distance.

2) Etude microscopique

— Au microscope à contraste de phase, apparaissent de nombreux noyaux à membrane nucléaire parfaitement visible et avec de grands nucléoles. Des accumulations d'un matériel à gros grains légèrement brun, autour des noyaux attirent l'attention. Cette densité pigmentaire dissimule parfois complètement la forme du noyau.

Avec la technique de PAPANICOLAOUS, la coupe apparaît riche en cellules, avec formation de quelques amas. Les noyaux sont de taille moyenne, en majeure partie ronds, et pratiquement réguliers. Aussi bien à l'intérieur des accumulations cellulaires qu'isolément, on trouve des cellules entourées d'un halo de pigments à gros grains. Les limites cellulaires manquent et certaines cellules sont tellement pigmentées que le noyau est invisible.

Les cellules porteuses de pigments n'apparaissent pas avec certitude comme malignes car elles ne présentent pas de polymorphisme du noyau, ni d'hyperchromatie.

De plus, on trouve d'autres cellules de caractère basal, sans protoplasme distinct, avec un contour chromatinien plus marqué. Les différentes cellules rencontrées sont donc de caractère basal avec ou sans halo pigmentaire.

Il n'y a pas de limite nette entre l'épithélium pavimenteux et une ulcération couverte de nécrose fibroïde où apparaît la tumeur noire et brune qui est enracinée dans le stroma du col de l'utérus.

Sous la nécrose, on trouve une zone richement vascularisée. Dans la zone marginale de la tumeur, l'épithélium pavimenteux forme des bouchons, sans élargissement de la zone basale, et rayonne jusque dans la tumeur en prenant l'aspect d'une formation réticulée de cellules basales. Dans toutes les couches de cet épithélium normal, on trouve de petits amas de pigments, apparemment isolés, sans lien avec des structures cellulaires.

Les amas pigmentaires polygonaux qu'on trouve çà et là disposés en bandes, rendent souvent impossible une observation de la structure cellulaire et nucléaire de la tumeur. D'autres parties, pauvres en pigment, sont constituées de cellules à noyaux ronds, ou en fuseaux épointés, qui sont placées pêle-mêle.

La masse principale de la tumeur se détache nettement du stroma. Mais on trouve cependant, même profondément dans la masse cervicale, au niveau de

fentes lymphatiques ou de coulées tissulaires, des cellules bourrées de pigments que l'on doit considérer comme tumorales.

La tumeur, en pénétrant entre les glandes cervicales, les a détruites en partie. En surface, on trouve des complexes pauvres en pigment, structurés de façon analogue à un carcinome indifférencié de l'épithélium, dans lesquels sont dispersées des cellules isolées contenant du pigment.

Dans la zone profonde, ce sont surtout les parties périphériques, dans le tissu conjonctif, qui sont les plus pigmentées.

Le nodule lymphatique envahi, montre une réaction inflammatoire avec multiplications des follicules. La périphérie est occupée par des cellules bourrées de pigment, particulièrement gros, et dont le noyau se superpose à la limite cellulaire.

Les ovaires ont montré des follicules kystiques et de nombreux corpus albicans. L'endomètre présentait une hyperplasie glandulo-kystique. Le canal cervical présentait de nombreuses glandes kystiques.

D — CONCLUSION

Il s'agit d'un mélanome malin du col de l'utérus indiscutable, ayant probablement débuté sur l'exocol. La curiéthérapie en même temps que la biopsie, une intervention de WERTHEIM avec lymphadénectomie, et la radiothérapie post-opératoire ont assuré une survie de 22 mois. La mort est survenue dans un tableau de généralisation métastatique à prédominance thoracique.

Les techniques de mise en évidence de la mélanine n'ont pas été précisées.

Observation N° 3 - Stegner (H.E.) 1954

Madame Alice S..., 49 ans, mariée, n'a jamais eu d'enfant. Elle exerce la profession de magasinière.

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

1) Antécédents héréditaires et familiaux

Sans particularités.

2) Antécédents personnels

Elle n'a aucun antécédent pathologique notable, hormis rougeole et coqueluche dans l'enfance.

Elle a été réglée à 15 ans 1/2. Ses règles duraient 4 à 5 jours, pour un cycle de 28 jours. Elles étaient d'abondance normale.

Elle n'a présenté aucune affection vénérienne.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Nullipare de 49 ans, dans les antécédents de laquelle on ne retrouve aucun fait marquant. L'état de bonne santé apparent, persiste jusque fin avril - début mai 1958. A cette date, les règles surviennent à l'époque prévue, mais elles sont suivies de métrorragies irrégulières et d'hémorragies après rapports. Il n'existe aucune douleur, urines et selles sont normales, mais la malade accuse une fatigue générale et une perte de poids. Les métrorragies persistent jusqu'au 23 juin 1958, date à laquelle la découverte, dans une clinique, d'une tumeur exophitique du col, fait porter le diagnostic de mélanome malin, et impose l'hospitalisation.

L'examen montre une très légère baisse de l'état général. La femme mesure 1 m 57 pour 53 kg. Tension artérielle : 11,5/7. Le Bordet Wasserman est négatif. L'examen thoracique est normal. Par contre, il existe une tumeur exophitique du col de l'utérus, plus grosse qu'une noix, brune, commençant à envahir le vagin. On découvre un naevus pigmentaire de la peau du pubis, mais la patiente connaît son existence depuis son enfance, et il n'a subi aucune poussée évolutive. L'examen clinique ne révèle aucune tumeur, ni oculaire, ni du système nerveux central. La tumeur du col paraît donc primitive.

Une biopsie est pratiquée, montrant en plus de cellules pigmentaires, un polymorphisme cellulaire très marqué. On considère donc qu'il s'agit d'un mélanocytoblastome malin de caractère sarcomateux.

Pendant les deux mois d'hospitalisation (23 juin au 15 août 1958), on institue de la Roentgenthérapie intensive jusque sur la vulve, par la méthode de HEIGELBERG : 17 champs à 150 r. = 2.550 r. Le 23 juillet 1958, on fait également la première application de radium (100 mg dans le cratère, pendant 20 heures (2.000/1000 mgeh).

Deuxième hospitalisation du 25 novembre 1958 au 10 décembre 1958. Deuxième application de radium : 500/60 mgeh le 29 novembre 1958, et troisième application de 500/60 mgeh le 5 décembre 1958. La tumeur n'est guère modifiée macroscopiquement.

Une nouvelle hospitalisation est prévue quatre semaines plus tard pour pose de radium, mais la malade ne se présente que le 12 mai 1959, soit 11 mois après la découverte de la tumeur : l'état général est moins bon, la malade accuse de l'asthénie, des douleurs dans le dos et dans les deux cuisses. Elle dit avoir eu une pleurésie, soignée par son médecin traitant, sans ponction pleurale. Les radiographies du thorax et de la colonne vertébrale ne montrent pas de métastases évidentes. Mais l'examen des organes génitaux révèle la présence de petites taches bleues noires sur les parois du vagin. L'extension manifeste a gagné toute la zone circonscrivant le col. Les paramètres sont raccourcis, surtout à gauche. Les annexes paraissent libres.

Malheureusement, l'histoire clinique s'arrête là, et nous ignorons tout de l'évolution ultérieure de la maladie. Il est probable, du fait de l'extension rapide génitale, de l'atteinte déjà marquée de l'état général, des douleurs osseuses, que la malade est décédée dans les 6 mois qui ont suivi.

Examen gynécologique

a — *AU SPÉCULUM :*

La tumeur du col, plus grosse qu'une noix, apparaît brune, rougeâtre, avec un début de nécrose superficielle. Elle s'étend, en forme d'anneau, aux culs-

de-sac vaginaux. Juste à l'entrée du vagin, sur la paroi postérieure, on retrouve un épaississement carré, bleuâtre, de la grosseur d'une fève.

Sur la peau du pubis, du côté droit, il existe un naevus pigmentaire brun-noir, gros comme un pois. Sa présence est connue depuis l'enfance et il ne semble nullement évolutif.

b — *AU TOUCHER VAGINAL :*

L'utérus est de dimensions normales, antéfléchi, mobile et de consistance ferme. Le paramètre gauche est raccourci et infiltré.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1) Examen macroscopique

La pièce de biopsie malgré sa petite taille apparaît colorée en brun-noir de manière évocatrice.

2) Examen microscopique

Il met en évidence d'emblée, un polymorphisme accentué, semblable à un sarcome. Les cellules sont surtout rondes ou polygonales. Une partie présente une pigmentation cytoplasmique brunâtre et finement granulée. L'autre partie possède des accumulations denses de pigment, qui couvre le noyau et les structures cellulaires. On constate aussi des amas pigmentaires non liés à des cellules, dispersés dans le mince tissu intermédiaire filamenteux sub-épithélial. En d'autres endroits, on reconnaît des complexes de cellules tumorales, pauvres en pigment, avec des structures faisant penser à des tumeurs neurogènes. Il s'agit d'éléments cellulaires étroits, allongés, en forme de fuseau, disposés dans des cordons de fibres qui s'entrelacent.

En surface, la tumeur est en partie ulcérée, en partie recouverte d'un épithélium à cellules plates. Sous l'épithélium, on note une petite plage de nécrose, avec des hémorragies étendues. Le tissu fortement pigmenté de la tumeur arrive parfois jusqu'à l'épithélium, s'infiltrant à travers celui-ci en le dissociant. Dans les parties épithéliales conservées, on ne reconnaît aucun signe « d'activité fonctionnelle ». A l'intérieur de l'épithélium se trouvent dispersées des cellules épithéliales chargées de pigment, poussées vers la surface, au cours du processus de régénération normale.

Pour identification de la mélanine, les réactions suivantes ont été effectuées :
Essais de dissolution :

Alcool éthylique	:	insoluble
Acétone	:	insoluble
Ether	:	insoluble
N - Hcl	:	insoluble
1 % $H_2 SO_4$	:	insoluble
n - Na OH	:	insoluble

Décoloration permanganate de K 9,1 % :
décoloration en 1/2 heure.
Décoloration $H_2 O_2$ 5 % :
décoloration partielle en 24 heures.

Réaction de SCHMORL	:	positive
Masson-Fontana	:	positive
Gomori	:	positive

D — CONCLUSION

Il s'agit d'un mélanocytoblastome malin, de caractère sarcomateux chez une nullipare de 49 ans. Aucune intervention chirurgicale n'a été pratiquée. La radiothérapie et la curiethérapie ont assuré une survie de 18 mois environ. Les métastases ont été à prédominance vaginales et thoraciques.

Observation N° 4 - Abell (M.R.) 1961

Madame X... femme blanche de 64 ans, n'a eu qu'un enfant. Elle n'a jamais fait de fausse couche.

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

Elle n'a présenté aucun antécédent pathologique notable.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

Cette femme a toujours été en bonne santé jusqu'en 1942, date à laquelle apparaît de l'asthme. Cet asthme empire, et elle est hospitalisée en médecine pour bilan et traitement. Aucun symptôme, alors, n'oriente vers une histoire génitale ou urinaire.

Lors du premier examen, tout est axé sur les poumons, et l'on retrouve un asthme important, dont le point de départ est une épine irritative infectieuse. On note des cicatrices sur la face, les membres supérieurs et le genou droit, consécutives à une brûlure à l'âge de 2 ans. Le fond d'œil est normal. Globules rouges et globules blancs sont retrouvés à des chiffres normaux. L'analyse d'urine est négative. Le cliché pulmonaire ne met pas en évidence de néoplasme primitif ou secondaire. Les signes cliniques sont donc ceux de l'asthme avec participation bronchique, et un traitement est entrepris dans ce sens.

Le 15 février, un examen systématique génital met en évidence une lésion bleue de la lèvre antérieure du *col,* juste au-dessus et sur la gauche de l'orifice externe. On perçoit une extension néoplasique dans le cul-de-sac gauche. Il n'existe pas de lésion vulvaire, ni de la muqueuse vaginale et le corps de l'utérus est petit. Le diagnostic porté est celui de carcinome du col utérin au stade II. Une biopsie est interprétée comme un carcinome peu différencié, qui ne peut être classé avec certitude.

Le 19 février, on entreprend de la radiothérapie, qui sera complétée le 12 mars. La malade reçoit 2.000 r. de chaque côté, sur deux champs, antérieurs et postérieurs. A la mi-mars, l'examen montre une masse ferme, irrégulière, bleue, enveloppant le col. On note maintenant une extension bilatérale para-cervicale du néoplasme correspondant à un stade III de la classification internationale. Il n'y a pas d'envahissement néoplasique du vagin. La couleur bleue particulière de la lésion, le développement continu malgré le traitement, et l'aspect histologique non commun de la première biopsie, imposent un autre matériel, afin d'essayer

d'identifier plus exactement la nature de cette tumeur. Les colorations spéciales affirment alors le naevo-carcinome suspecté cliniquement.

La deuxième séance de curiethérapie commence le 12 mars et consiste en la pose de 60 mg et de 20 mg de radium dans un colpostat, dans chaque cul-de-sac, pour une dose totale de 6.000 mg. La malade quitte l'hôpital de 26.

Elle est réadmise le 6 mai 1948, avec des douleurs abdominales, de la diarrhée, des urines fréquentes, de la dysurie et une perte de poids importante. L'examen pelvien révèle un envahissement du col utérin, comme on pouvait le prévoir, mais aussi des nodules néoplasiques sur les annexes. Le 20 mai, des matières fécales apparaissent dans le vagin, et une petite fistule recto-vaginale est observée près de l'apex vaginal. Des signes de sub-occlusion du gros intestin justifient une colostomie transverse le 28 mai. L'examen génital au départ de l'hôpital le 9 juin, montre un large cratère néoplasique, dans la région du col utérin, et des nodules évidents, bilatéraux, épaississant et indurant la région des paramètres.

La dernière admission a lieu le 30 juin 1948. La malade est désorientée et accuse de sévères douleurs dans la partie basse de l'abdomen et dans les poumons. La radiographie thoracique révèle de nombreuses métastases parenchymateuses et du squelette. La condition physique se détériore rapidement et elle meurt le 8 août 1948, six mois à peine, après la découverte de la lésion utérine.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1) Etude macroscopique : Autopsie

Celle-ci a été faite cinq heures après la mort. La permission d'examiner le cerveau ne fut pas obtenue.

La cachexie était totale : poids 85 Ib pour 5 ft 4 in.

On ne retrouve aucune tumeur cutanée ou sous-cutanée.

Il n'y a pas de liquide libre en excès dans les cavités. On note des adhérences fibreuses et fibrineuses pleurales et péritonéales, mais seulement avec des nodules métastatiques associés dans la première localisation. Ceux-ci envahissent la plèvre viscérale et pariétale et varient de 2 mm à 2 cm de diamètre. Ils sont fermes, parfois polypoïdes et gris-noir à la section.

Le poids du cœur est de 260 g. En dehors d'athérosclérose coronarienne, il n'y a aucune lésion. Poumon gauche : 580 g. Poumon droit : 1.100 g. Les nodules métastatiques occupent tous les lobes, représentant approximativement jusqu'à 60 % du poumon. Le foie pèse 1.670 g. Sa surface est nodulaire et à la section, de nombreuses métastases atteignant jusqu'à 2,5 cm de diamètre sont visibles.

La vulve est hypotrophique et ne présente pas de grosses lésions. La muqueuse vaginale est intacte, atrophique, et aucun nodule néoplasique n'est retrouvé dans les parois, bien qu'il y ait un épaississement de la cloison recto-vaginale. L'orifice de la fistule recto-vaginale observée cliniquement, n'a pas été retrouvé, celui-ci s'étant apparemment bouché. La muqueuse de l'exocol semble intacte, mais le canal est augmenté de volume, dur, et de couleur noire, sans qu'aucun néoplasme volumineux bien défini ne soit vu. Le corps de l'utérus est petit, et non envahi par le processus cancéreux. Des masses néoplasiques, nodulaires, dures, sont notées dans les paramètres et les ligaments larges. Les ovaires sont englobés par la tumeur et difficiles à reconnaître. Il y a des métastases dans les nodules lymphoïdes iliaques, mais aussi rétro-péritonéaux, hilaires et médiastinaux.

L'examen méthodique a permis par ailleurs de découvrir une glande thyroïde adénomateuse, un ulcère prépylorique et une lithiase vésiculaire.

2) Etude microscopique

a) *BIOPSIE*

Le premier prélèvement de l'exocol consiste en une muqueuse mince, stratifiée, soulevée par un néoplasme sous-jacent. Il n'y a pas de carcinome « in situ » évident, de type malpighien. Cependant, en plusieurs points, les cellules néoplasiques sont à l'intérieur de la muqueuse amincie et occasionnellement pénètrent en surface.

Des sections plus profondes sont pratiquées plus tard, afin d'essayer de démontrer une altération de jonction et bien que ceci soit évoqué à plusieurs niveaux, ce n'est pas distinctement défini ou aussi évident que ce que l'on voit souvent dans les mélanoblastes de la peau.

Les cellules néoplasiques sont présentes en larges placards et en amas périphériques. Elles sont de taille modérée avec un noyau relativement gros, et de petite condensation de cytoplasme réticulé, légèrement basophile. Quelques-unes des cellules néoplasiques contiennent des grains brun-noir évoquant la mélanine et des grains similaires sont présents dans les phagocytes. La partie superficielle de la tumeur renferme plus de pigment que la partie profonde. La biopsie obtenue après irradiation ne diffère pas de la première. Le seul fait à ajouter, est la présence de cellules néoplasiques à l'intérieur de plusieurs coulées linéaires endothéliales, des vaisseaux lymphatiques et des veines.

b) *EXAMEN MICROSCOPIQUE DES PIÈCES D'AUTOPSIE*

En plus de l'envahissement néoplasique apparaissant d'emblée à un examen même rapide, on observe quelques petits foyers de cellules cancéreuses à l'examen histologique des surrénales, de la thyroïde, de la muqueuse de l'estomac et des côtes.

Dans toutes les coupes, les cellules néoplasiques possèdent la même structure que dans les biopsies et présentent les réactions histo-chimiques de la mélanine.

Bien qu'aucun aspect néoplasique évident ne puisse être retenu dans le col utérin, il y a des foyers microscopiques d'authentiques cellules d'aspect cancéreux. Dans d'autres endroits, on remarque de la fibrose, des groupes de cellules inflammatoires chroniques et des macrophages chargés de mélanine.

Le diagnostic retenu est celui de mélanoblastome primitif du col utérin avec métastases multiples.

c) *ETUDE DU PIGMENT*

Le pigment des cellules néoplasiques ne donne pas la réaction destinée à mettre en évidence le pigment ferrique, par une méthode de GOMORI modifiée. Une réaction positive est obtenue par l'argentation et par la technique de LILLIE. La décoloration du pigment est complète avec une solution de permanganate de potassium à 0,25 %, et avec une solution à 5 % d'acide oxalique. Ces réactions confirment sa nature mélanique.

D — CONCLUSION

Il s'agit d'un naevo-carcinome primitif du col de l'utérus chez une primipare de 64 ans, semblant avoir débuté sur l'exocol. Les faits cliniques, l'évolution sous traitement radio et curiethérapique, l'histologie et l'histochimie sont formels. La découverte a été faite lors d'un examen systématique. La radiothérapie n'a permis qu'une survie de 6 mois à peine, malgré le traitement avant tout symptôme. Une fistule recto-vaginale et des métastases multiples ont emporté la malade.

L'auteur attire l'attention sur le fait qu'il pourrait s'agir d'une transformation d'un mélanome bénin pré-existant.

Il signale l'existence de quelques foyers microscopiques de cellules présentant des caractères néoplasiques très nets.

Observation N° 5 - Merkas (Z.L.) 1959

Madame Dj... J..., 68 ans, mariée, a eu 6 enfants. Elle n'exerce aucune profession.

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

1) Antécédents héréditaires et familiaux

L'anamnèse est sans particularité. On ne retrouve pas d'histoire néoplasique familiale ou de maladie voisine.

2) Antécédents personnels

Elle n'a présenté que les maladies de l'enfance.

Elle a été réglée à 13 ans. Ses règles étaient d'abondance normale, régulières, d'une durée de 4 jours.

Elle a eu 6 enfants, dont 3 sont décédés dans la toute première enfance.

Elle fut ménopausée prématurément à 27 ans.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

En décembre 1957, dans un état de bonne santé apparent, la malade voit apparaître un petit écoulement sanglant vaginal, qui s'accentue après rapport, ou après les efforts physiques. Fin janvier, elle consulte un médecin qui la dirige directement sur l'hôpital de Belgrade.

Une biopsie du col utérin est pratiquée immédiatement, mais n'est pas interprétée avec certitude. Le Professeur IGNCATCHEV de la Faculté de Belgrade

---

* La traduction de cette observation est due à l'obligeance de Monsieur VLADETA Vukovié, Maître de Conférences à la Faculté de PRISTINA (Serbie du Sud).

remarque qu'il ne connaît pas de cas semblable et demande que l'on effectue une nouvelle biopsie. Le nouveau prélèvement a lieu en avril, et est analysé par le Professeur VICHNGITCH de Belgrade (n° 725 - 25 avril 1958), qui répond qu'il s'agit d'un mélanosarcome.

Tout de suite après une tentative d'excision, on applique 30 méga-r. dans une capsule vaginale pendant 48 heures. Puis on pratique une irradiation intra-cervicale par du cobalt, atteignant une dose totale de 3.168 mc/h.

Il a été impossible de vérifier l'évolution ultérieure et nous ignorons si des métastases ont fait rapidement leur apparition, car la malade est rentrée chez elle et n'a plus été suivie.

1) **Examen génital à l'entrée**

Les organes génitaux externes sont sans changement. Le vagin admet deux doigts et les parois vaginales sont souples. Au fond du vagin, il existe un rétrécissement circulaire, admettant un doigt seulement, et derrière lequel on sent une partie de la portion vaginale du col qui est de consistance un peu plus dure. A chaque contact, le col saigne, mais il n'apparaît pas très hypertrophié. A l'aide d'écarteurs, on voit que la portion vaginale du col est occupée par une tumeur de couleur rouge, ressemblant à une meurtrissure au centre de laquelle apparaît l'orifice externe du canal cervical. L'utérus est un peu atrophié, dévié à droite, et de mobilité limitée. Le paramètre gauche est libre, mais le droit est largement infiltré.

2) **Examens de laboratoire**

Vitesse de sédimentation : 17 - 40. Hémoglobine : 63 %. Erythrocytes : 3.280.000. B.W. négatif.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Le diagnostic de naevo carcinome du col utérin a été porté lors de la seconde biopsie. Malheureusement le protocole histologique n'est pas rapporté.

D — CONCLUSION

Chez cette femme de 68 ans, le diagnostic de mélano-sarcome primitif du col utérin a été porté lors de la deuxième biopsie. L'analyse histologique n'est pas rapportée. On a procédé à la pose de radium et de cobalt. Malheureusement, l'évolution et la survie sont inconnues et on a perdu le contact avec la malade, 6 mois après les premiers symptômes.

Les techniques de mise en évidence de la mélanine ne sont pas précisées.

Observation personnelle

Madame G... âgée de 69 ans, a eu 3 enfants.

Elle n'exerce aucune profession.

Elle a été vue pour la première fois, le 22 mars 1960, par le Docteur M..., pour une formation polypoïde apparaissant comme accouchée par le col, de coloration grisâtre et d'allure suspecte.

A — ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES

1) Antécédents familiaux et héréditaires

Aucun antécédent n'est à signaler. Il n'existe, en particulier, aucune affection néoplasique chez les ascendants de cette malade.

2) Antécédents personnels

La malade a présenté les maladies infantiles habituelles.

Elle a été réglée à 13 ans, très régulièrement. Ses règles étaient non douloureuses et survenaient tous les 28 jours. Elles duraient 4 jours habituellement et étaient d'abondance normale.

Aucune manifestation uro-génitale n'est retrouvée à l'interrogatoire.

Elle était apparemment en bonne santé.

B — RÉSUMÉ CLINIQUE

L'histoire clinique de notre malade peut se diviser en trois stades :

— découverte de la tumeur primitive,
— stade d'envahissement loco-régional,
— la généralisation.

1) Découverte de la tumeur primitive

La malade consulte en mars 1960 pour une « impression de corps étranger » au niveau du col de l'utérus, et pour une dyspareunie déjà ancienne.

L'examen au spéculum met en évidence une volumineuse végétation apparaissant à l'orifice du col. De la grosseur d'une petite noix, grisâtre, un peu sphacelée en surface, cette tumeur est irrégulière. Il n'existe pas de tache vaginale pigmentée. On ne note aucune perte.

Nous remercions les Docteurs Meunier, Beyssac et Berhaut d'avoir bien voulu nous communiquer les renseignements concernant cette malade.

Le toucher vaginal montre que la tumeur est ferme mais non indurée, et plutôt grumeleuse. Elle ne saigne ni spontanément, ni au contact, mais se montre sensible au toucher.

Les culs-de-sac vaginaux sont libres. L'utérus n'est pas augmenté de volume. Les paramètres sont souples. Les annexes sont normalement perceptibles, et la palpation combinée ne réveille aucun phénomène douloureux.

L'examen général est satisfaisant. La tension artérielle est à 13/8. Le bilan des différents appareils ne révèle aucune anomalie : il n'existe en particulier, aucune adénopathie décelable cliniquement, aucune modification perceptible à l'auscultation cardio-pulmonaire, aucun trouble du transit, aucun trouble neurologique ni oculaire. Le fond d'œil est normal. Au surplus, une recherche minutieuse au niveau des téguments ne révèle aucun naevus de nature mélanique.

Devant l'allure suspecte de cette tumeur, une exérèse locale immédiate, au bistouri électrique, est effectuée, et les fragments ainsi obtenus sont soumis à l'analyse histologique.

Devant la structure très anaplasique de la tumeur, le diagnostic ne s'impose pas d'emblée et fait proposer avec réserve, celui de réticulosarcome.

En présence de ce diagnostic, l'indication d'une hystérectomie est réfutée au profit d'une curiethérapie.

Dans les suites de cette curiethérapie, une phlébite du membre inférieur droit, fait son apparition et guérit dans les délais habituels avec un œdème résiduel.

Durant les trois années qui suivent, la malade jouit d'une bonne santé apparente.

Puis le 12 mai 1963, elle consulte pour une pollakiurie avec pesanteur abdominale, survenue depuis une dizaine de jours. La mise en œuvre d'un traitement symptomatique à base de désinfectants urinaires et d'antispasmodiques fait disparaître les troubles durant une période de 18 mois, pendant laquelle elle est perdue de vue.

2) **Stade d'envahissement loco-régional**

Fin novembre 1964, l'apparition de douleurs abdominales sus-pubiennes et d'hémorragies génitales, ramène la malade au cabinet du médecin.

L'examen gynécologique révèle, dès l'inspection des organes génitaux externes, un nodule tumoral noirâtre, ulcéré en surface, d'environ 2 cm de diamètre, et soulevant l'orifice uréthral. La pose d'un spéculum fait découvrir dans le conduit vaginal d'autres tumeurs noirâtres, de la grosseur d'un pois et qui sont friables. Le col utérin apparaît par contre peu modifié à l'œil nu. Le toucher vaginal montre que l'utérus n'est pas augmenté de volume, mais qu'il existe un envahissement des paramètres, par de multiples nodules néoplasiques.

La palpation des aires inguinales fait percevoir de nombreuses adénopathies métastatiques bilatérales.

La malade signale par ailleurs, une teinte brun noir de ses urines, évoquant une mélanurie. Malheureusement, la recherche biologique de la mélanine dans les urines n'a pas pu être effectuée.

Une biopsie est pratiquée sur le nodule sous-uréthral et l'analyse histologique permet cette fois, d'affirmer d'emblée le diagnostic de naevo-carcinome.

En raison de l'extension loco-régionale du processus tumoral, la thérapeutique chirurgicale apparaît dépassée, et la radiothérapie semble impuissante à enrayer l'évolution.

3) La généralisation

La période terminale va se prolonger durant 5 mois et va se compliquer d'une dissémination métastatique, entraînant des douleurs multiples de la région fessière et du membre inférieur droit, des douleurs osseuses diffuses accompagnées d'algies thoraciques intenses.

Le tableau est encore aggravé par une infection urinaire avec pyurie et hématurie récidivantes.

Un état cachectique s'installe progressivement et le décès survient en mai 1956, soit 5 ans et 2 mois après la découverte de la tumeur primitive cervicale utérine.

La malade étant décédée à son domicile, aucune vérification anatomique n'a pu être effectuée.

C — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Au cours de la maladie, deux biopsies ont été pratiquées, l'une sur la tumeur primitive du col utérin, l'autre sur une métastase uréthrale.

1°) *Biopsie de la tumeur primitive du col utérin* (examen n° B 6.269 du laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon).

Tous les fragments adressés au Laboratoire possèdent l'architecture d'une tumeur maligne anaplasique dont il est très difficile de préciser la nature. Par place, le néoplasme est formé de grosses cellules arrondies ou polygonales, au cytoplasme oxyphile et au noyau hyperchromatique. Ces éléments se disposent en cordons irréguliers, évoquant un carcinome très atypique (fig. 1).

Les cellules tumorales, de contour peu net, sont centrées par un noyau assez régulièrement arrondi, et se pressent les unes contre les autres, en des nappes denses. La physionomie tumorale évoque alors celle d'un réticulo-sarcome (fig. 2).

Après mise en évidence des fibres réticuliniques par la technique de LAIDLAW, le squelette réticulinique apparaît très dense, englobe par place toutes les cellules, ce qui est beaucoup plus en faveur d'un réticulo-sarcome que d'un carcinome.

2°) *Biopsie de la métastase uréthrale* (examen F. 299 du Laboratoire d'Anatomo-Pathologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon).

L'analyse histologique aboutit à une surprise : la tumeur qui envahit la muqueuse uréthrale apparaît polymorphe, fortement pigmentée de grains brunâtres, et est très évocatrice d'un naevocarcinome. Elle est constituée dans sa majeure partie, de cellules fusiformes, organisées en faisceaux d'orientation variée (fig. 3). Ailleurs, elle est formée d'éléments arrondis ou polyédriques à disposition cordonnale ou massive. Toutes ces cellules, quelle que soit leur forme, sont munies d'un noyau volumineux, hyperchromatique, centré en de nombreux points, par un nucléole hydropique. La tumeur ainsi définie, apparaît de plus, tatouée par de larges plages de pigments brunâtres, effaçant les structures cellulaires (fig. 4). A distance de ces plages, ce pigment apparaît nettement intra-cellulaire, et crible de grains noirâtres le cytoplasme des cellules tumorales.

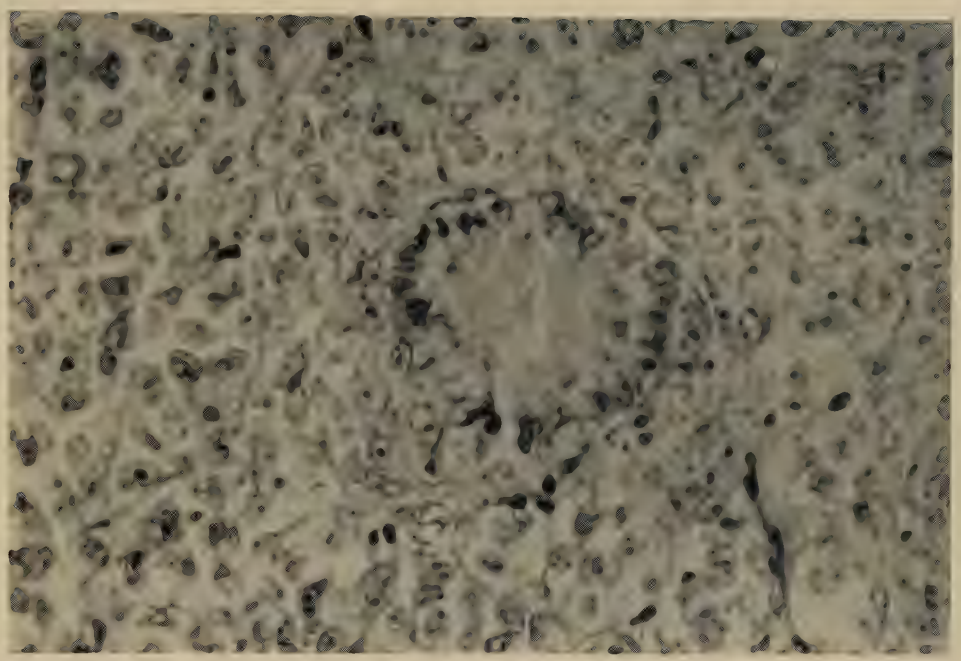


Fig. 1 : Naevo-carcinome du col utérin constitué par des cellules à contours peu nets disposés sur un mode cordonal. A noter au centre de la figure une glande muqueuse endocervicale en voie de destruction (coupe n° B 6269. Gr x 320 environ).

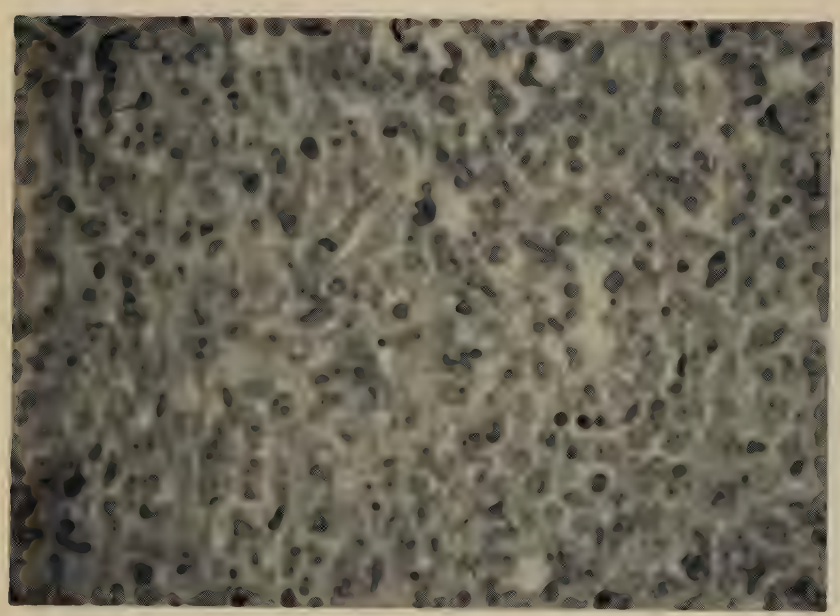


Fig. 2 : Autre région de naevo-carcinome du col utérin dans laquelle la tumeur se montre formée de cellules assez régulières, au noyau arrondi. Une telle image explique que le premier diagnostic proposé ait été celui de réticulo-sarcome (coupe n° B 6269. Gr x 250).

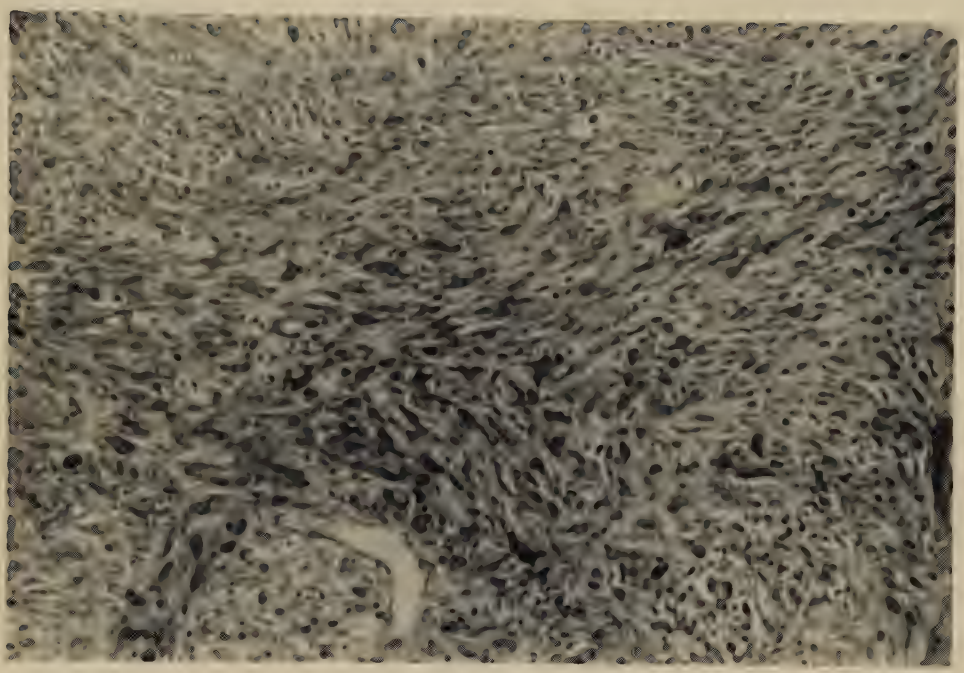


Fig. 3 : Métastase urethrale prenant l'aspect d'un naevo-carcinome à cellules fusiformes (coupe n° F 299. Gr x 125).

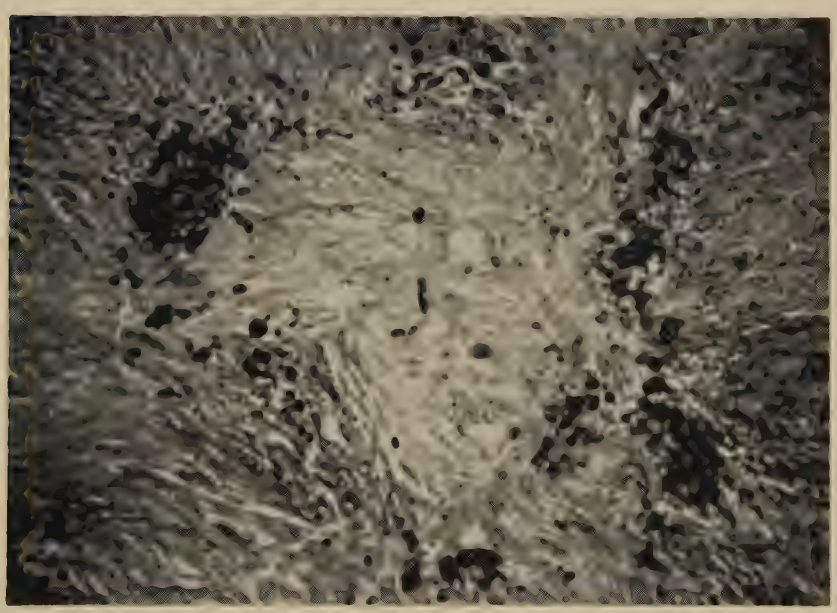


Fig. 4 : Métastase urethrale photographiée dans une zone particulièrement riche en pigment mélanique. Remarquer l'intensité de la pigmentation avec larges plages noirâtres effaçant totalement les dessins cellulaires (coupe n° F 299 Gr x 125).

Compte tenu de l'histoire clinique, la coupe histologique de la tumeur primitive a été reprise, et des colorations spéciales, et plus particulièrement une argentation, ont été effectuées, pour tenter d'éclaircir cette histoire complexe. Cette nouvelle analyse a fait l'objet de la réponse complémentaire suivante.

Réponse complémentaire :

Une argentation du matériel de biopsie du col utérin, prélevé en 1960 (Examen B. 6.269) puis en 1964 (urèthre F. 299), a été pratiquée selon la méthode de FONTANA modifiée par Pierre MASSON. Les grains brunâtres de la tumeur uréthrale s'imprègnent ainsi en noir, d'une façon particulièrement prononcée. Il s'agit donc de grains de mélanine, ce qui confirme le diagnostic de naevo-carcinome.

Quant à la lésion du col utérin, elle apparaît pigmentée elle aussi, par de petits amas de substance mélanique, qui, pour ne pas être très nombreux, n'en sont pas moins indiscutables. Il faut donc, identiquement, la considérer comme un naevo-carcinome, et réviser le diagnostic de réticulo-sarcome initialement proposé.

D — CONCLUSION

Il s'agit d'une malade de 69 ans, qui présentait une tumeur polypoïde, de coloration grisâtre, hautement suspecte, au niveau de l'orifice externe du col utérin. Une exérèse locale et une simple curiethérapie ont assuré une survie de 5 ans et 2 mois. Le diagnostic proposé à partir de la pièce de biopsie exérèse du col utérin, a été celui de réticulo-sarcome. C'est la survenue d'une métastase uréthrale colorée en noire, de manière évocatrice qui a fait pratiquer des colorations spéciales sur les différentes coupes, et qui a permis d'affirmer rétrospectivement et de manière formelle le diagnostic de naevo-carcinome primitif du col utérin.

II - ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

A — ETIOLOGIE

1) Fréquence des naevo-carcinomes primitifs du col

Les mélanomes malins primitifs du col de l'utérus sont extrêmement rares, et pendant longtemps ils ont été considérés comme métastatiques. Ceux qui défendaient cette hypothèse, s'appuyaient sur le fait que des tumeurs considérées comme primitives par leurs auteurs, avaient été reconnues secondaires à une tumeur cutanée ou à une tumeur oculaire, parfois 7 à 8 ans après.

Quoiqu'il en soit, les naevocarcinomes primitifs du col existent et des observations indiscutables le prouvent. Mais il est difficile de fixer l'incidence de telles tumeurs, uniquement à partir de quelques cas. Il est certain que leur diagnostic difficile n'est pas toujours fait et que leur fréquence absolue doit être très sensiblement supérieure à celle représentée par le peu de cas connus.

L'étude de cette fréquence ne peut être que comparative, en étudiant chez la femme :

— La fréquence des naevo-carcinomes en général, par rapport au nombre total de cancers.

— Le pourcentage de naevo-carcinomes primitifs de la sphère génitale par rapport à tous les naevo-carcinomes de l'organisme.

— La distribution des naevo-carcinomes à l'intérieur de la sphère génitale.

a — *FRÉQUENCE DES NAEVO-CARCINOMES FÉMININS PAR RAPPORT AUX AUTRES CANCERS :*

Afin de pouvoir utiliser les différentes statistiques, il faut les rapporter au sexe féminin seul, en sachant que les naevo-carcinomes touchent en moyenne, la femme dans 66 % des cas (TAILLEFER (A.) et PILLERON : 64 % ; TIOLIÈRE (J.) : 75 % ; ESTRADE (J.) : 58 %.

Quelques statistiques résumées dans le tableau suivant nous permettent d'apprécier l'incidence et le pourcentage des naevo-carcinomes dans le sexe féminin par rapport aux autres cancers.

JACOB (P.), ABBATUCCI (J.), ROUSSELOT (P.), TIOLIERE (J.) C.A.C. Rouen 1912	En 12 ans	3.764 cancers	30 Naevo-carcinomes dont 26 chez des femmes de toutes localisations	0,75 %
DUESBERG (J.) et LAVIGNE (J.) C.A.C. Liège 1961	En 30 ans	17.000 cancers	98 Naevo-carcinomes dont 64 chez des femmes de localisations diverses	0,35 %
VOGLER et COLL. 1958	En 19 ans	9.370 cancers	253 Naevo-carcinomes de localisations diverses (2,7 %) dont 167 femmes	1,7 %
WILLIS (R.-A.) 1958	En 10 ans	12.000 décès par carcinomes	9 Naevo-carcinomes chez des femmes de toutes localisations	0,75 %

Le chiffre moyen des naevo-carcinomes observés chez la femme, établi en fonction des autres cancers, se situe aux environs de 0,89 %.

b — *POURCENTAGE DES NAEVO-CARCINOMES DE LA SPHÈRE GÉNITALE CHEZ LA FEMME PAR RAPPORT AUX AUTRES NAEVO-CARCINOMES.*

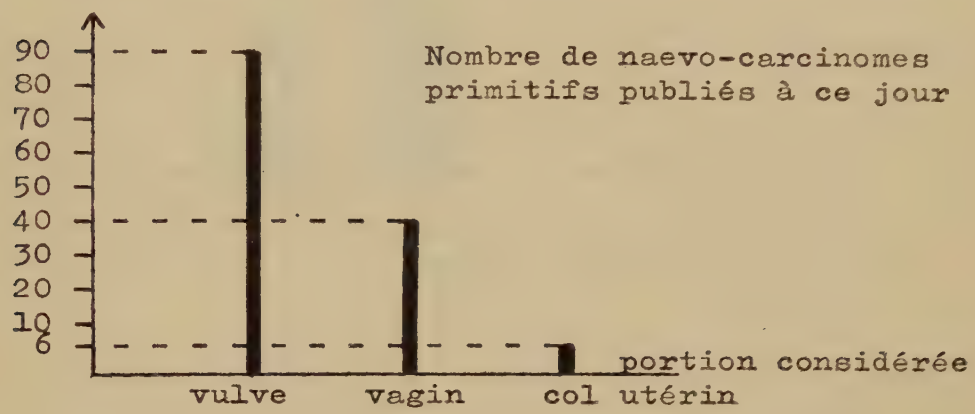
Ce pourcentage semble voisin de 2 % comme le montrent les deux statistiques suivantes résumées dans le tableau ci-dessous.

CADE (S.) 1956	Sur 132 cas de naevo-carcinomes étudiés	2 cas sur les organes génitaux féminins	Soit 1,5 %
FRICKE (R.-E.), Martin Van HERICK (H.) SOULE (E.-H.) 1954	Sur 116 cas	2 naevo-carcinomes du vagin	1,7 %

Toutefois il est difficile à établir de manière certaine : LAUMONIER (R.) et NOBECOURT (J.) dans leur série de Naevo-carcinomes vulvaires le situent à 3,9 %, mais ils citent HERGATEN pour lequel ce taux serait de 1,5 %.

c — *DISTRIBUTION DES NAEVO-CARCINOMES A L'INTÉRIEUR DE LA SPHÈRE GÉNITALE.*

L'analyse de la littérature médicale nous a permis de retrouver 148 naevo-carcinomes de la vulve, 40 du vagin et 5 du col utérin. Ces chiffres, exprimés sous forme de graphique, font apparaître la rareté des naevo-carcinomes primitifs du col utérin.



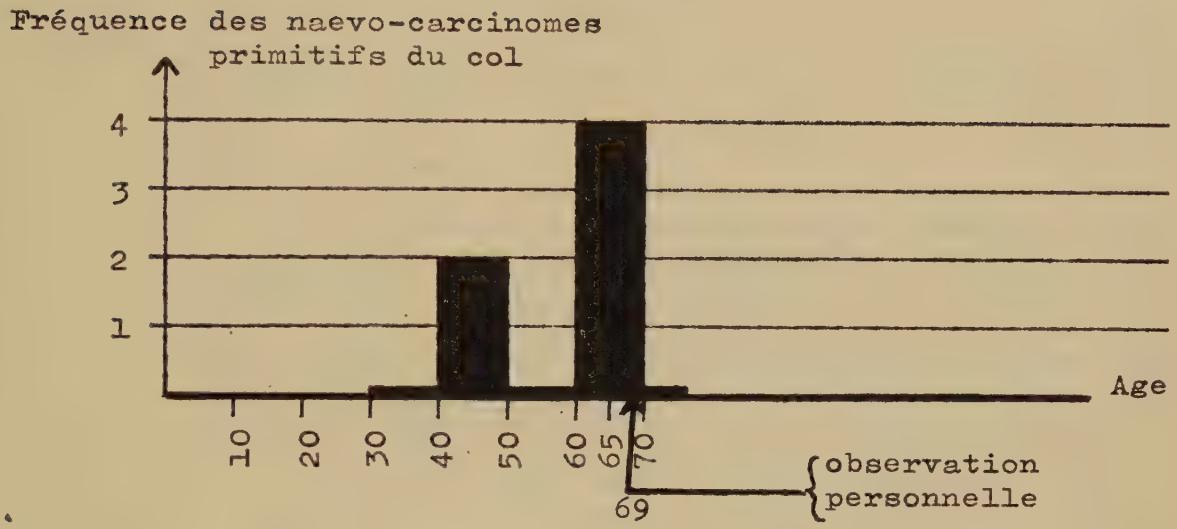
2) **Age**

L'âge des malades atteintes d'un naevo-carcinomes du col utérin est le suivant :

OBSERVATION	AGE
1	64
2	47
3	49
4	64
5	68
6	69

A partir de ce tableau, il est possible de déduire la fréquence des naevo-carcinomes en fonction de l'âge.

Pour des raisons d'ordre pratique nous ne représentons que 90 cas de naevo-carcinomes vulvaires. En réalité 148 cas sont connus.



La représentation graphique de ces données montre deux pics, l'un dans la 4e décennie, se superposant à celui des taches de l'endocol, et l'autre dans la 6e décennie. Notre malade de 69 ans, se situe donc dans les limites d'âge précédemment établies.

A titre d'éléments comparatifs, signalons que Téodoro M., PRATT (J.-M.), MALCOLM et DOCKERTY étudiant les naevo-carcinomes primitifs du vagin, donnent une répartition suivant l'âge, beaucoup plus étalée. La malade la plus jeune ayant 22 ans, et la plus âgée 75, avec une majorité de femmes ménopausées, ayant dépassé la cinquantaine.

Cette notion semble également retrouvée dans la publication de LAUMONIER (R.) et NOBECOURT (J.) sur les naevo-carcinomes de la vulve : leurs 6 malades sont respectivement âgés de 33, 37, 56, 65, 70 et 72 ans.

Notons enfin que le naevo-carcinome primitif du col utérin, tout en étant une tumeur du col, se voit à un âge où se développe habituellement le cancer du corps utérin.

3) **Parité**

Le rôle de la parité dans le développement de ces tumeurs est difficile à apprécier. Elles sont retrouvées aussi bien chez les nullipares, que chez les primipares et les multipares, mais 4 cas sur 6 surviennent chez des grandes multipares.

4) **Ménopause**

4 sur 6 des malades sont ménopausées depuis plusieurs années alors que les 2 autres (observation n° 2 et observation n° 3) sont en périodes pré-ménopausiques avec troubles des règles depuis plusieurs mois.

Les naevo-carcinomes du col utérin surviennent chez des sujets ne subissant plus les influences hormonales de la vie génitale, ou sur le terrain dysendocrinien précédant la ménopause.

B — CLINIQUE

Dans notre étude clinique, nous envisagerons successivement les signes fonctionnels et les signes physiques.

1) Signes fonctionnels

Le signe essentiel est constitué par des métrorragies retrouvées avec une très grande fréquence dans les quelques observations de la littérature. Elles sont généralement de moyenne abondance, surviennent isolément ou sont déclenchées par les rapports. Elles sont faites de sang rouge.

Quelques pertes brunâtres précédant une hémorragie génitale brutale (observation de WIMHÖFER), des douleurs abdominales diffuses (observation de TAYLOR et de TUTTLE), une impression de corps étrangers intra-vaginal et de la dyspareunie (observation personnelle) ont pu être signalées, mais dans tous les cas, l'état général a toujours été respecté au moment de la découverte tumorale.

La symptomatologie fonctionnelle, en dehors des métrorragies, est donc des plus réduites. Parfois même comme dans l'observation d'ABELL la patiente ne présentait aucun trouble gynécologique et la découverte de la tumeur a été le fruit d'un examen systématique.

La mélanurie macroscopique quand elle existe survient toujours tardivement.

2) Signes physiques

Les naevo-carcinomes du col utérin apparaissent au toucher vaginal comme des tumeurs fermes, irrégulières, de taille variable, situées sur la lèvre antérieure ou postérieure. Le plus souvent, elles sont indolores et le contact les fait saigner.

L'examen au spéculum révèle une tumeur ayant un aspect bourgeonnant et qui se trouve colorée de manière caractéristique en bleu-noir ou en brun. Sa surface est parfois un peu ulcérée et nécrosée. Elle peut être localisée à un secteur du col, sa taille variant dans les observations rapportées, de celle d'un petit pois à celle d'une grosse noix. Quelquefois elle envahit la totalité du col et constitue alors, une masse bourgeonnante qui le masque complètement.

Dans notre observation, la tumeur était irrégulière, grumeleuse, ferme sans avoir une dureté ligneuse. Elle atteignait le volume d'une noix de couleur grisâtre, paraissant comme accouchée par le col, sensible et ne saignant pas au contact.

WIMHÖFER et STOLL ont fait remarquer que la coloration bleu-noir d'une tumeur du col utérin ne doit pas prêter à confusion. Par contre, une teinte peu démonstrative peut ne pas évoquer d'emblée sa nature mélanique. C'est ainsi que dans notre observation, seules les métastases uréthrales apparues ultérieurement, étaient franchement noires et évocatrices.

C — EVOLUTION - PRONOSTIC

1) Dans les observations de la littérature

Dans les 4 observations où l'évolution est précisée, elle a été fatale dans un délai de 6 mois (Observation N° 3) à 13 ans (Observation N° 1) par généralisation métastatique.

a — *Les métastases* paraissent difficilement systématisables. La clinique et les autopsies ont révélé la répartition suivante :

Observations		N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	N° 6 (personnelle)
Métastases Génitales	Ligament large				+		
	Ovaire	0*			+		
	Trompe	0			+		
	Vagin	+	cul-de-sac	+	0	+	+
	Clitoris	+					
	Paramètre		+	+	+		+
	Grande lèvre	+	0	0	0		
	Omoplate	0	+				
	Thoracique	0	+				
Cœur		+	0	0	0		
Poumons		+	+		+		
Urèthre		+					+
Vessie		+					
Estomac		0			+		
Foie		+					
Surrénales		+			+		
Thyroïde		0			+		
Ganglions inguino-pelviens		+			+		+
Ganglions médiastinaux					+		
Ganglions rétro-péritonéaux					+		

b — *La survie moyenne* est de 4 ans et 2 mois. Elle diffère très largement suivant que les malades ont été opérées ou non, comme nous le verrons au chapitre thérapeutique.

2) Dans notre observation personnelle

a — *LES MÉTASTASES :*

Après 3 années de silence clinique, faisant suite à la pose de radium, notre malade a présenté des greffes vaginales multiples, des localisations inguinales bilatérales et des paramètres. La région uréthrale était largement envahie. La malade par ailleurs avait des urines noires, mais malheureusement la recherche biologique de la mélanine n'a pu être effectuée.

b — *LA SURVIE,* après exérèse locale et simple application de radium (sans radiothérapie associée), a été de 5 ans et 2 mois entrecoupée de longues périodes de rémission clinique. Elle est supérieure de 12 mois à la survie moyenne.

---

* Absence réelle de métastases constatée par autopsie.

Le pronostic est donc toujours sombre, le diagnostic de naevo-carcinome primitif du col utérin signifiant un arrêt de mort à plus ou moins longue échéance.

L'évolution, comme le mode de généralisation, sont des plus capricieux. Le pouvoir métastatique ne dépend pas de la taille de la tumeur, mais répond plutôt à un génie évolutif malin dès le début et qui semble échapper au contrôle thérapeutique. Cette conception correspondant parfaitement aux connaissances générales sur les naevo-carcinomes : telle tumeur, très petite découverte avant toute symptomatologie se généralisera avec une rapidité effroyable et tuera la malade en 6 mois (Observation d'ABELL) ; telle autre de la taille d'une noix et déjà infiltrante assurera une survie de 18 à 20 mois (Observation de WIMHOFER STOLL ; Observation de STEGNER), telle autre encore évoluera pendant 13 ans malgré un volume déjà important (Observation de TAYLOR et TUTTLE).

D — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1) Aspects macroscopiques

L'aspect macroscopique de ces tumeurs a déjà été envisagé dans l'étude clinique ; nous n'y reviendrons pas.

2) Aspects microscopiques

Les naevo-carcinomes du col utérin apparaissent, dans la règle, comme des tumeurs très anaplasiques et en général assez pigmentées.

Ils sont formés par des cellules polymorphes à la fois arrondies, polygonales et fusiformes. Ces cellules qui font preuve d'anisocytose et d'anisocaryose sont munies d'un cytoplasme oxyphile et d'un noyau volumineux, échancré, parfois centré d'un nucléole hydrophique.

Elles se réunissent le plus souvent, en des massifs denses, alternant parfois avec quelques structures cordonales suscitant à leur contact une stroma-réaction peu développée, tantôt fibreuse simple, tantôt inflammatoire. Dans certains cas, un type cellulaire fusiforme ou arrondi peut devenir prédominant, conférant à la tumeur un aspect un peu trompeur, que nous discuterons à l'étape du diagnostic.

Dans la plupart des observations, les cellules tumorales ainsi que le stroma subissent une infiltration pigmentaire de nature mélanique apparaissant sous la forme de grains ou de mottes intensément colorés en noir par la méthode de FONTANA modifiée par P. MASSON.

E — DIAGNOSTIC DES NAEVO-CARCINOMES PRIMITIFS DU COL UTÉRIN

Nous envisagerons le diagnostic sous l'angle clinique et anatomo-pathologique.

1) Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique de naevo-carcinome du col utérin repose essentiellement sur l'apparition de métrorragies, qui constituent pratiquement le seul signe d'appel.

Elles imposent un examen gynécologique qui, dès le toucher vaginal, révèle l'existence d'une tumeur indurée, indolente, saignant au contact et se présentant donc avec tous les caractères de la malignité.

L'examen au spéculum met en évidence une tumeur bourgeonnante du col utérin, souvent un peu ulcérée en surface, mais surtout colorée de manière caractéristique et quasi-spécifique en noir ou en brun. La découverte d'une telle tumeur pigmentée du col utérin impose pratiquement le diagnostic de naevo-carcinome. WIMHÖFER et STOLL ont ainsi porté le diagnostic de naevo-carcinome à la vue d'une tumeur bleu-noir, en rectifiant même cliniquement celui de néoplasme du col utérin qui avait été préalablement proposé. De même STEGNER, qui connaissait l'existence de ces tumeurs, a fait le diagnostic de naevo-carcinome en présence d'une masse brunâtre apparaissant au niveau de l'orifice externe du col utérin.

La pigmentation est parfois peu intense ou grisâtre, donc peu évocatrice, comme dans notre observation personnelle. Le diagnostic n'est alors pas fait immédiatement. La tumeur peut être prise pour un néoplasme du col et traitée comme tel. C'est alors la radiorésistance et l'évolution défavorable sous traitement qui pourront amener à réviser le diagnostic (Observation d'ABELL). Chez notre malade, au contraire, la radio-sensibilité a été très nette, amenant une rémission clinique de 3 ans. C'est finalement l'évolution qui a montré l'apparition d'une volumineuse métastase uréthrale et de plusieurs localisations vaginales colorées en noir de manière évocatrice, permettant d'envisager le diagnostic de naevo-carcinome..

Le diagnostic clinique de naevo-carcinome du col utérin, pour qui en connaît l'existence, paraît théoriquement relativement aisé en présence d'une tumeur nettement colorée, beaucoup plus difficile devant une lésion très peu pigmentée. Parfois, comme chez notre malade, il n'existera pas de métrorragie, ni de saignement au contact, mais l'allure suspecte existe toujours et c'est finalement, dans tous les cas, l'analyse histologique seule qui permet d'affirmer le diagnostic en s'aidant de techniques spéciales.

2) Diagnostic anatomo-pathologique

Le diagnostic histopathologique s'est imposé à l'évidence dans la plupart des observations en raison de l'intensité de la pigmentation. Cette dernière a orienté d'emblée le pathologiste vers une origine mélanique de la lésion qu'il a confirmé aisément par les techniques spéciales. Lorsque la pigmentation est peu importante, elle passe souvent inaperçue ou n'est pas rattachée à sa véritable origine étant donné la localisation de la lésion. Dans cette éventualité la forme des cellules et l'architecture de la tumeur peut amener à proposer les diagnostics suivants :

— Lorsque les cellules ont une forme arrondie, et se réunissent en volumineux massifs, le néoplasme prend l'aspect d'un réticulo-sarcome. C'est ce diagnostic qui avait initialement été proposé dans notre observation.

— Parfois les cellules fusiformes sont les plus nombreuses et leur disposition fasciculaire rappelle celle des sarcomes fuso-cellulaires.

— Le plus souvent, les cellules apparaissent très polymorphes, de formes variées et leur organisation en cordon ou en lobule peut en imposer pour un carcinome anaplasique d'origine malpighienne.

Il devient dès lors évident que toute tumeur maligne du col utérin présentant une pigmentation, même très minime, doit imposer de manière formelle l'identification du pigment observé car c'est la seule façon de ne pas méconnaître un naevo-carcinome.

3) Conclusions :

Les naevo-carcinomes, comme tous les cancers du col utérin, attirent l'attention par des métrorragies qui constituent le signe d'appel. Dans de nombreux cas, leur pigmentation permet de les soupçonner à la simple vue du col, mais ils ne pourront être formellement affirmés que par l'histologie grâce à des techniques spéciales de mise en évidence du pigment mélanique.

F — THÉRAPEUTIQUE

Nous envisagerons successivement les moyens thérapeutiques, et les résultats avant d'en déduire une conduite thérapeutique.

1) Les moyens thérapeutiques

a) *LA CHIRURGIE*

Les moyens chirurgicaux utilisés dans les observations de la littérature et dans notre cas personnel, sont de trois types :

α) *L'exérèse limitée.*

Seule notre observation correspond à ce type d'intervention. La malade a subi une biopsie exérèse pratiquée au bistouri électrique.

β) *L'hystérectomie vaginale.*

Elle a été employée par TAYLOR et TUTTLE en 1944 (Observation N° 1).

γ) *L'hystérectomie élargie avec lymphadénectomie.*

Elle a été effectuée par WIMHÖFER et STOLL qui ont pratiqué une opération de WERTHEIM avec lymphadénectomie en 1954 (Observation N° 2).

b) *LES AGENTS PHYSIQUES*

Les radiations ionisantes ont été utilisées suivant plusieurs modalités.

α) *La curiethérapie.*

Elle a été pratiquée dans 5 observations sur 6 à des doses très variables allant de 3000 à 6000 mgeh.

Seule, la malade d'ABELL n'en a pas bénéficié (Observation N° 4).

β) *La radiothérapie conventionnelle.*

WIMHÖFER et STOLL, STEGNER et ABELL ont successivement fait appel à ce moyen thérapeutique, mais sans indiquer de manière précise les doses administrées.

2) Utilisation des moyens thérapeutiques

Les moyens thérapeutiques que nous avons envisagés ont été utilisés suivant des modalités ou des associations diverses selon les auteurs.

a) *TRAITEMENT PAR LES RADIATIONS IONISANTES :*

Deux sortes d'associations ont été réalisées :

α) *Curiethérapie et radiothérapie conventionnelle* (Observations N° 3 et N° 4).

β) *Curiethérapie et cobaltothérapie* (Observation N° 5).

Cette thérapeutique a été appliquée, semble-t-il, à des malades dont la tumeur était déjà évoluée et où le stade chirurgical pouvait paraître dépassé.

b) *TRAITEMENT CHIRURGICAL ISOLÉ :*

Hystérectomie vaginale (Observation N° 1) :

Elle a été effectuée en urgence à la suite d'une hémorragie brutale survenue lors de la biopsie de la tumeur.

c) *TRAITEMENT CHIRURGICAL AVEC PHYSIOTHÉRAPIE*

α) *Exérèse simple et curiethérapie.*

Notre malade est la seule, à avoir subi ce genre de thérapeutique. L'exérèse biopsie au bistouri électrique a été pratiquée car la tumeur peu évocatrice cliniquement, n'avait pas permis de soupçonner sa nature mélanique. Devant les hésitations diagnostiques, l'ablation a été suivie de curiethérapie.

β) *Association curiethérapie - hystérectomie avec lymphadénectomie - radiothérapie* (Observation N° 2).

Le diagnostic de naevo-carcinome ayant été soupçonné cliniquement, une biopsie a été suivie d'application de radium en attendant la confirmation histologique. On a alors posé l'indication d'opération de Wertheim avec lymphadénectomie. La thérapeutique a été complétée de plusieurs séances de radiothérapie post-opératoire.

3) **Les résultats**

L'appréciation de la survie établie en fonction des thérapeutiques employées nous amène à classer les malades en 3 catégories :

— Celles qui ont été traitées uniquement par les radiations ionisantes.

— Celle qui a été traitée par la chirurgie isolée.

— Enfin, celles qui ont subi une intervention chirurgicale associée à une physiothérapie antécédente ou complémentaire.

a) *MALADES TRAITÉES PAR LES RADIATIONS IONISANTES SEULES*

Les survies sont de courte durée :

- 6 mois dans l'observation N° 4.
- 18 mois dans l'observation N° 3.
- La survie de l'observation N° 5 n'est pas connue.

b) *MALADE TRAITÉE PAR LA CHIRURGIE ISOLÉE*

On note une survie très importante de 13 ans après hystérectomie vaginale isolée (Observation N° 1).

c) *MALADES TRAITÉES PAR CHIRURGIE ET PHYSIOTHÉRAPIE*

Les survies sont variables :

- 22 mois après curiethérapie, opération de Wertheim avec lymphadénectomie et radiothérapie post-opératoire (Observation N° 2).
- 5 ans et 2 mois après exérèse locale au bistouri électrique suivie de curiethérapie (Observation personnelle).

Conclusion :

Les malades ayant bénéficié de la chirurgie sont les seules à avoir présenté une survie relativement longue, que l'acte chirurgical ait été effectué isolément ou associé à une physiothérapie.

4) La conduite thérapeutique

Compte tenu de ces résultats et en raisonnant par analogie avec la thérapeutique des naevo-carcinomes cutanés, il est possible de dégager une attitude chirurgicale unique : *l'hystérectomie élargie* qui sera pratiquée soit d'emblée si la tumeur est soupçonnée cliniquement, soit après biopsie si la lésion est peu évocatrice.

A l'heure actuelle, il semble que pour un clinicien ayant l'expérience ou la connaissance de telles lésions, la découverte d'une tumeur maligne du col utérin, tant soit peu pigmentée devrait faire surseoir à tout geste biopsique et pratiquer d'emblée une exérèse élargie du type hystéro-lymphadénectomie. La lymphadénectomie allant de pair avec l'hystérectomie, la lymphographie ne s'impose pas. Elle pourra toutefois, être utilisée pour suivre l'évolution afin de mettre en évidence des ganglions lombo-aortiques. Son rôle dans une éventuelle dissémination néoplasique ayant été évoqué par certains, sans être démontré, on doit l'employer avec précaution en y adjoignant des antimitotiques.

Le contrôle histologique de la pièce et des ganglions doit être effectué de manière systématique. Des ganglions envahis feront pratiquer une cobaltothérapie post-opératoire. Celle-ci pourra être également tentée sur les métastases en y adjoignant une chimiothérapie anti-cancéreuse.

III - TABLEAU RÉCAPITULATIF

	Age	Parité Ménopause	Circonstances de la découverte	Macroscopie Taille - Pigmentation	Localisation de la tumeur	Naevo-Carcinomes	Tumeur mélanique d'autres localisations	Traitement chirurgical	Curiethérapie Radiothérapie Doses	Evolution { métastases / mélanurie	Années de survie
Observation n° 1 Taylor and Tuttle 1944	64 ans	5 enfants. Pas de fausse couche. Ménopause à 46 ans	Pertes sanglantes et douleurs abdominales vagues.	Tumeur bourgeonnante de la **lèvre antérieure** du col. Taille inconnue.	Exocol	Cellules fusiformes et ramifiées, pigmentées.	Néant	Hystérectomie vaginale avec cautérisation	Néant	Métastases vaginales, inguinales, clitoridiennes, urétrales. Mélanurie tardive probable	13 ans
Observation n° 2 Winhöfer (H.) et Stoll (P.) 1954	47 ans	5 accouchem. normaux. Pas de fausse couche. Ménopause non précisée.	Pertes jaunâtres puis brunâtres. Hémorragie génitale brutale.	Tumeur bourgeonnante de la **lèvre postérieure** saignant au contact, bleu-noire (comme une noix).	Exocol semblant déborder sur l'endocol	Cellules fusiformes avec amas pigmentaires denses.	Néant	Wertheim avec lymphadénectomie	— Radium : 60 mg/30 h. — Rayons X : 3 fois 200 r. dans 3 champs	Métastases : omoplate, région hilaire, multiples thoraciques du paramètre droit.	22 mois
Observation n° 3 Stegner (H.E.) 1959	49 ans	Pas d'enfant. Pas de fausse couche. Ménopause non précisée.	Métrorragies récentes, mais importantes. Hémorragie après rapport.	Tumeur brune exophitique du col saignant au contact (comme une noix)	Exocol	Cellules polymorphes avec amas pigmentaires extracellulaires.	Un naenus mélanique suspubien non évolutif	Néant	— 4.085 r. sur les paramètres + vulve 2.550 r. en 17 champs. — 3 poses de radium (2000/100 mgeh - 500/60 mgeh - 600/60 mgeh).	Baisse rapide de l'état général. Douleurs thoraciques et de la colonne radio négatives.	18 mois environ
Observation n° 4 Abell (M.R.) 1961	64 ans	Un enfant. Pas de fausse couche. Ménopausée.	Examen systématique	Découverte fortuite d'une lésion bleue de la **lèvre antérieure du col.** Petite taille.	Exocol A la limite de l'orifice externe	Cellules très polymorphes souvent pigmentées avec présence d'embols néoplasiques vasculaires, sanguins et lymphatiques.	Néant	Néant	— 4000 r. (2 champs ant. et post.). /60 mgeh — 6.000 /20 mgeh	Envahissement annexiel. Fistule recto-vaginale Métastases pulmonaires et thoraciques.	6 mois à peine
Observation n° 5 Merkas (Z.) 1959	68 ans	6 enfants. Pas de fausse couche. Ménopause à 27 ans.	Pertes sanguinolentes après rapports.	Col un peu dur saignant au contact.	Tumeur semblant envahir à la fois exocol et endocol	Analyse histologique non rapportée.	Néant	Tentative d'excision	— 30 mega r./48 h. — **Cobalt** 3168 mc/h	Malade perdue de vue, 6 mois après la découverte.	Non connues
Observation n° 6 (Personnelle) 1967	69 ans	3 enfants. Pas de fausse couche. Ménopausée.	Impression de corps étranger vaginal. Rapports douloureux.	Végétation volumineuse accouchée par le col (comme une petite noix).	Jonction endocol - exocol	Cellules polymorphes avec plages d'éléments cellulaires arrondis ayant évoqués un réticulo-sarcome.	Néant	Exérèse locale	4000/45 mgeh 4000/30 mgeh pas de radiothérapie.	Métastase vaginale, puis urétrale, pulmonaire et thoracique. Mélanurie tardive probable	5 ans et 2 mois

CHAPITRE IV

SYNTHÈSE HISTOGÉNÉTIQUE ET PATHOGÉNIQUE DES LÉSIONS MÉLANIQUES DU COL UTÉRIN

L'histogénèse et la pathogénie des lésions bénignes ou malignes du système mélanogene du col utérin ne peuvent être étudiées sans un rappel de l'embryologie, de la morphologie et de la physiologie de ce système.

I - LE SYSTÈME MÉLANOGÈNE NORMAL

A — RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

Le développement du système mélanogène a suscité de nombreuses controverses et trois origines lui ont été attribuées :

— Une origine malpighienne,
— une origine mésenchymateuse,
— une origine neuro-ectodermique (P. MASSON).

Actuellement, à la suite des travaux de P. MASSON, de nombreuses études expérimentales qui ont été effectuées chez la grenouille, l'oiseau, le poisson, le rat et la souris, et de recherches en microscopie électronique, il apparaît que l'origine neuro-ectodermique est de loin la plus vraisemblable.

Selon cette théorie, les mélanoblastes naîtraient au niveau de la crête neurale où des formations de même signification (Plaque neurale et placode), et de là, migreraient dans les tissus de l'organisme.

L'analyse des tumeurs a permis également à P. MASSON d'émettre l'hypothèse que les mélanoblastes pourraient naître à partir des cellules de SCHWANN. Cette notion ne va pas à l'encontre de la théorie neuro-ectodermique puisque la schwannoglie procède des lemnoblastes qui ne sont autres qu'une flexion morphologique particulière des cellules de la crête neurale.

B — RAPPEL MORPHOLOGIQUE

Il nous fera envisager la morphologie du mélanoblaste et sa répartition dans les tissus.

1) Le Mélanoblaste

L'étude morphologique du mélanoblaste a été effectuée au niveau de la peau en microscopie ordinaire, avec des techniques spéciales et au microscope électronique.

Il n'est en effet pas visible à l'état normal dans les autres tissus et il faut par ailleurs, reconnaître que sa description ne semble pas avoir retenu longuement les histologistes.

a) *MICROSCOPIE ORDINAIRE*

Nous envisagerons sa structure en coloration standard puis par les sels d'argent et après DOPA réaction.

α) En coloration standard

Le mélanoblaste retrouvé au niveau de l'assise germinative se présente comme une cellule claire. Il est généralement globuleux ou ovalaire avec un noyau allongé, un cytoplasme discrètement acidophile souvent rétracté et vacuolisé. Le noyau n'est qu'exceptionnellement en mitose. Le cytoplasme est peu dense et émet de minces prolongements qui s'engagent entre les cellules malpighiennes.

β) Après coloration par les sels d'argent

Par la technique de FONTANA modifiée par P. MASSON, on colore en brun foncé ou en jaune chamois de petites granulations sphériques de pigment, situées dans les mélanoblastes et leurs prolongements. La cellule apparaît ainsi rameuse, et émet des prolongements s'insinuant entre les cellules épidermiques du corps muqueux de Malpighi et se dirigeant également dans le derme sous-jacent.

γ) Après DOPA réaction

On individualise ainsi deux types de mélanoblastes :

— Les mélanoblastes fixes qui ont été DOPA positif uniquement pendant la période embryonnaire. Le pigment persiste dans ces cellules parce qu'il n'a pas été excrété, mais elles deviennent DOPA négatives.

— Les mélanoblastes variables dont le type est le mélanoblaste épidermique. Il reste DOPA positif pendant toute son existence.

Cette réaction permet d'affirmer l'existence d'un mélanoblaste contenant un chromogène actif. Ainsi on peut facilement différencier un mélanoblaste actif d'une simple cellule mélanophore contenant du pigment.

b) *MICROSCOPIE ELECTRONIQUE*

Le mélanoblaste épidermique est limité par une membrane cytoplasmique dépourvue de desmosomes. Son cytoplasme renferme des granules dont le nombre est variable, un appareil de Golgi bien développé et des mitochondries courtes, peu nombreuses. Le noyau est cerné par une membrane nucléaire en général régulière qui présente parfois une fissure.

2) **Sa répartition dans l'organisme**

Elle se réalise soit par éléments isolés, soit en tissu anatomiquement constitué.

a) *EN ÉLÉMENTS ISOLÉS*

α) Chez l'homme

Le système mélanique est essentiellement formé d'éléments épars, isolés parmi d'autres éléments avec lesquels ils vivent en symbiose.

Cette disposition est adoptée par les mélanocytes :

— de la choroïde
— des méninges
— des muqueuses ectodermiques
— des téguments
— du derme de la région sacrée

β) Chez les animaux

JAEGER (R.) a trouvé des mélanocytes pigmentés dans le péritoine du veau. Ceci a également été constaté chez l'âne, l'antilope et plus couramment chez le mouton qui présente des îlots pigmentaires dans le péritoine. Le professeur KRÖLLING a montré qu'il existe des taches mélaniques dans le vagin de la jument. SCHILLER pense que la pigmentation à partir de mélanoblastes isolés, est courante chez les animaux inférieurs et sporadique chez les mammifères. Elle a été étudiée également chez le poisson.

b) *EN TISSU ANATOMIQUEMENT CONSTITUÉ*

Les mélanocytes ne se réunissent en un tissu anatomiquement constitué qu'au niveau de la rétine.

C — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le mélanoblaste est une cellule glandulaire car le fait d'élaborer du pigment mélanique dans son cytoplasme sous l'action d'un ferment oxydant agissant sur un chromogène constitue une fonction secrétoire. L'excrétion s'établit par les prolongements qui déversent le pigment à l'intérieur d'autres cellules soit épithéliales, soit conjonctives. Ces cellules servent uniquement de lieu de stockage pour les granulations pigmentaires. Le mélanoblaste a donc une fonction « cytocrine ».

1) La mélanogénèse

La mélanogénèse a fait l'objet de nombreux travaux de BLOCH, VERNE, TURCHINI, LISON, GREENSTEIN, MASSON, DOUNCE, FRITZPATRICH, BERTRANG. Cependant de nombreuses inconnues persistent encore et son schéma n'est pas encore établi de manière certaine.

On admet généralement, que les mélanines proviennent de l'oxydation de substances incolores appelées chromogènes, sous l'action d'enzymes variés. Il semble probable que sous l'influence d'un ferment intra-cellulaire spécifique, la tyrosinase (ou un complexe dans lequel rentre la tyrosinase), les pigments mélaniques soient élaborés à partir de la tyrosine ou de précurseurs, en présence d'oxygène et de cuivre. Il est nécessaire de passer par une série d'intermédiaires dont la dioxyphénylalanine (DOPA) pour aboutir à l'indole - 5 - 6 quinone. Une polymérisation de ces molécules aboutit aux mélanines qui sont alors souvent fixées rapidement par une protéïne. Le ferment spécifique ou du moins une oxydase faisant partie du complexe, semble bien être le même que celui qui est décelé par la DOPA réaction (BLOCH).

Les mélanines ainsi obtenues, sont constituées par une protéïne complexe de poids méléculaire élevé, de couleur foncée variant du brun jaune au noir. Elles contiennent du carbone, du soufre, de l'oxygène, de l'hydrogène et de l'azote. Les oxydants énergiques les font disparaître (Cl, Hcl, Ch 3COOH, Br, H^2O^2, K MnO^4).

2) Régulation de la mélanogénèse

La mélanogénèse est sous la dépendance de facteurs physico-chimiques, humoraux et hormonaux.

a) *FACTEURS PHYSICO-CHIMIQUES :*

Ils sont de deux types : antagonistes et stimulants.

α) Facteurs antagonistes

Ils sont représentés par les dérivés sulfhydriles réducteurs, normalement présents parmi les constituants chimiques de la peau. Ils fixent le cuivre et bloquent donc l'action de ce catalyseur et de la thyrosinase.

β) Facteurs stimulants :

En rappelant le rôle de la température, du Ph optima, du cuivre, nous y associerons celui de tous les irritants locaux, des traumatismes, de la chaleur et de la lumière. Les rayons ultra-violets interviendraient par inhibition des groupements SH.

b) *FACTEURS HUMORAUX :*

La mélanogénèse ne peut se réaliser qu'en présence de DOPA chromogène, incolore, véhiculé par le sang, et qui serait élaborée dans le foie, la rate et les surrénales.

c) *FACTEURS HORMONAUX :*

Hypophyse et surrénale semblent se partager le contrôle principal de la mélanogénèse.

La pars immédia secrèterait une hormone mélanophoro-dilatatrice, ou MSH (mélanin, stimulating hormon) de structure voisine de celle de l'ACTH, à deux composantes alpha et béta, à laquelle s'opposerait l'action frénatrice de la cortico-surrénale.

Les glandes thyroïdes et génitales exerceraient un contrôle dont les modalités sont mal définies.

II - ÉTUDE HISTOGÉNÉTIQUE

Le développement des lésions mélaniques du col utérin, par leur situation inhabituelle, pose des problèmes d'histogénèse difficiles, actuellement encore très controversés. Il convient, pour tenter de les résoudre, d'exposer les arguments permettant d'affirmer la nature mélanoblastique des cellules pigmentées, d'expliquer leur origine en ces lieux inhabituels. Il sera dès lors possible d'envisager et de comprendre le développement des lésions mélaniques bénignes ou malignes à partir de telles cellules.

A — NATURE DES CELLULES PIGMENTÉES

En ce qui concerne les naevo-carcinomes du col utérin, il apparaît à l'évidence que les éléments tumoraux correspondent à d'authentiques mélanoblastes en activité, comme le prouve l'intensité de l'élaboration du pigment mélanique, tant dans la tumeur primitive, que dans les métastases. De plus la morphologie de ces éléments, le génie évolutif de la tumeur, sont identiques à celles des naevo-carcinomes cutanés ou oculaires.

Par contre, la nature mélanoblastique des cellules entrant dans la constitution des pigmentations du col utérin, ne s'impose pas d'une façon aussi absolue. On pourrait penser qu'il s'agit de simples mélanophores.

Il convient donc d'exposer les arguments morphologiques et histochimiques militant en faveur de la nature mélanoblastique de ces cellules.

1) Arguments morphologiques

Les cellules retrouvées au niveau des pigmentations mélaniques du col utérin sont toutes de type épithélioïdes, fusiformes ou ramifiées et correspondent parfaitement aux descriptions cytologiques des mélanoblastes faites à propos des naevi pigmentés cutanés. CID (J.-M.) insiste longuement sur le fait que ces cellules ont des caractères histologiques tels qu'ils permettent la différenciation très nette entre mélanocyte et mélanophore. Il semble donc s'agir de véritables mélanoblastes.

2) Arguments histiochimiques

— Ces cellules contiennent des grains pigmentaires colorables en brun par la technique de MASSON - FONTANA. La technique de LILLIE a permis de les différencier de la Lipofuschine. La méthode de PERLS a montré qu'il ne s'agissait pas de pigments ferriques. Toutes ces différentes techniques ajoutées aux réactions de décoloration ont permis d'affirmer que le pigment, dont la morphologie suggérait déjà sa nature mélanique, est bien de la mélanine.

— Toutefois, la DOPA réaction qui constituerait une preuve absolue de la nature mélanoblastique de ces cellules, ne semble pas avoir été pratiquée, ni par CID, ni par GOLDMAN et FRIEDMAN.

Néanmoins, l'analogie morphologique intime de ces cellules avec les mélanoblastes des naevi pigmentaires cutanés, la quantité importante de pigments mélaniques qu'ils contiennent, nous permettent d'affirmer qu'il s'agit de mélanoblastes en activité.

3) Arguments de pathologie humaine

Le développement d'authentiques naevo-carcinomes primitifs fournit enfin un argument incontestable de la présence de mélanoblastes dans le col utérin.

B — ORIGINE DES CELLULES

La nature mélanoblastique des cellules étant admise, il nous faut tenter d'expliquer l'origine de ces cellules et leur localisation inhabituelle au niveau du col utérin.

Trois hypothèses ont été invoquées :

— Migration de mélanoblastes à partir des crêtes neurales.
— Métamorphose locale d'éléments nerveux.
— Présence de mélanoblastes dans une hétérotopie cutanée au niveau du col utérin.

1) Migration de mélanoblastes à partir des crêtes neurales

Cette hypothèse s'appuie sur des arguments d'embryologie, de pathologie comparée et de pathologie humaine.

a) *ARGUMENTS EMBRYOLOGIQUES*

Comme nous l'avons vu, la plupart des auteurs admettent que les mélanoblastes cutanés, méningés, choroïdiens proviennent des crêtes neurales. Cette théorie est également admise pour les mélanoblastes retrouvés au niveau des muqueuses ectodermiques, qu'il s'agisse du revêtement des voies aéro-digestives supérieures, de l'œsophage ou de l'œil. Rien ne s'oppose à ce qu'il en soit ainsi au niveau de la muqueuse malpighienne du col utérin.

Cette migration se conçoit d'ailleurs parfaitement si l'on se rappelle les rapports de contiguité existant entre l'ébauche génitale et les crêtes neurales, rapports expliquant la migration possible des éléments de la crête neurale, non seulement au niveau de la muqueuse malpighienne mais également au niveau de la muqueuse endocervicale.

b) *ARGUMENTS DE PATHOLOGIE COMPARÉE*

— Il est prouvé expérimentalement, chez la grenouille, l'oiseau, le rat et la souris, que les mélanoblastes migrent à partir de la crête neurale.

— Ces mélanoblastes ont été retrouvés dans tous les tissus de l'organisme des animaux, non seulement sur des muqueuses ectodermiques (vagin de la jument), mais également au niveau de tissus d'origine mésenchymateuse (péritoine du veau et surtout du mouton).

La possibilité de migration des mélanoblastes à partir de la crête neurale est donc une chose bien admise et bien démontrée chez l'animal.

c) *ARGUMENTS DE PATHOLOGIE HUMAINE*

Ces éléments de pathologie comparée se retrouvent également chez l'homme puisqu'on a décrit des pigmentations mélaniques, non seulement au niveau des muqueuses ectodermiques notamment l'œsophage (BULLOCH), mais également

au niveau de la vésicule biliaire (WOLSH), dans les glandes surrénales et la parotide et récemment dans la prostate (SIMARD, ROGNON PILORGE ; SAMUEL de la PAVA et NIGOGOSYAN).

Par ailleurs, dans un autre ordre d'idée, on admet par exemple, que les dysembriomes et les séminomes du médiastin se développent à partir de cellules germinales migrées dans ces régions lors de la période embryonnaire. Si l'on admet cette hypothèse histogénétique pour les dysembriomes, rien n'empêche qu'on l'applique avec vraisemblance aux mélanoblastes.

2) Mélanoblastes provenant d'une métamorphose locale d'éléments nerveux

Dès ses premiers travaux sur la pathologie nerveuse et la pathologie mélanique, Pierre MASSON, par des études très poussées, a émis l'hypothèse que les mélanoblastes sont susceptibles de se développer et de se différencier à partir des cellules de Schwann de la gaine des nerfs. Cette hypothèse a d'ailleurs été reprise par CID (J.-M.) en ce qui concerne les pigmentations du col utérin et par BIMES pour les naevo-carcinomes de la peau et des muqueuses. Pour étayer cette façon de voir, il est possible d'avancer des arguments d'ordre morphologique.

Pierre MASSON a en effet montré, à l'aide de techniques spéciales, notamment l'argentation des tissus, qu'il existait toutes les formes de passage entre les éléments schwanniens et les mélanoblastes entrant dans la constitution des neuronaevi. CID a confirmé ces faits en étudiant les pigmentations mélaniques du col utérin et a observé la présence très fréquente de cellules pigmentées dans les filets nerveux interstitiels.

Cette hypothèse ne va d'ailleurs pas à l'encontre de la précédente car chacun sait que les cellules de Schwann dérivent également de la crête neurale en passant par un stade de lemnoblastes. Ces lemnoblastes ne sont donc, comme nous l'avons vu, qu'une flexion morphologique particulière des éléments constitutifs de la crête neurale. Cette identité d'origine entre les éléments schwanniens et les mélanoblastes explique parfaitement qu'une cellule schwannienne puisse récupérer le potentiel évolutif originel de la cellule qui lui a donné naissance et se métamorphoser ainsi en mélanoblaste.

3) Présence de mélanoblastes dans une hétérotopie cutanée du col utérin

Il nous faut signaler la présence au niveau du col utérin, de véritables hétérotopies cutanées comportant, non seulement un épiderme mais également des annexes avec follicule pilosébacé et glandes sudoripares. C'est ainsi que WILLIS (R.-A.) rapporte une magnifique observation de polype endocervical avec une touffe de poils et un épiderme pigmenté. NICHOLSON a retrouvé également un épithélium stratifié avec des glandes sébacées dans le canal cervical d'une femme de 34 ans. HINSELMAN a remarqué à son tour, des glandes sébacées au niveau d'une petite plage cervicale. DONCHERTY (1948), DONNELY et NAVIDI (1950) ont fait de semblables constatations.

De telles hétérotopies contiennent, comme les téguments, des éléments mélaniques et il n'est pas impossible de penser qu'à partir de ces derniers, puisse se développer toute la pathologie du système mélanique.

En réalité, il ne semble pas que cette origine puisse être retenue aussi bien pour les pigmentations mélaniques, que pour les naevo-carcinomes car aucune des lésions rapportées ne s'est développée au contact d'une hétérotopie.

C — ASPECTS HISTOGENÉTIQUES DES LÉSIONS MÉLANIQUES

Ils seront envisagés successivement dans le cas des pigmentations mélaniques, puis des naevo-carcinomes.

1) Pigmentations mélaniques du col utérin

La structure histologique de ces lésions ne correspond manifestement pas à une authentique tumeur, car la prolifération cellulaire n'est pas autonome, indéfinie et expansive. Les cellules apparaissent en effet éparses au sein d'un conjonctif dense scléreux, ou se groupent en petits amas dans les espaces péri-glandulaires ou le long des nerfs. Elles élaborent par ailleurs, une importante quantité de pigment mélanique. Un tel ensemble évoque donc une hyperplasie et un hyperfonctionnement des cellules pigmentaires. D'ailleurs, SIMARD, ROGNON et PILORGE en étudiant les taches mélaniques de la prostate, qui sont des lésions très voisines dans leur structure des pigmentations mélaniques du col utérin, aboutissent aux mêmes conclusions : ils proposent en effet le terme « d'hyperplasie naevi-pigmentaire de la prostate » pour les désigner.

Dans un autre ordre d'idée, les pigmentations mélaniques du col utérin, sont morphologiquement très voisines des taches mongoliques qui, manifestement, ne correspondent pas à une tumeur, mais à une simple dysplasie congénitale. Il semble donc que les pigmentations mélaniques du col utérin doivent être considérées comme de simples affections dysplasiques secondaires à un hyperfonctionnement de cellules mélanoblastiques. Cette dysplasie pourra être considérée comme congénitale, si l'on admet que les cellules qui la constituent procèdent d'une migration anormale de la crête neurale, et comme acquise si l'on pense qu'elle se développe à partir de cellules résultant de la métamorphose d'éléments schwanniens locaux.

2) Naevo-carcinomes du col utérin

Le développement des naevo-carcinomes du col utérin a fait l'objet d'un certain nombre de commentaires de la part des auteurs qui en ont rapportés. Pour l'expliquer plusieurs hypothèses ont été invoquées :

— Pour certains, les naevo-carcinomes résulteraient d'une prolifération maligne de mélanoblastes inclus dans le col utérin résultant, comme précédemment, soit d'une migration à partir des crêtes neurales, soit d'une métamorphose d'éléments schwanniens.

— Pour d'autres et plus particulièrement pour ABELL, ces tumeurs pourraient, au même titre que les naevo-carcinomes cutanés, se développer à partir d'une pigmentation mélanique pré-existante. Cette hypothèse lui a été suggérée par la présence dans le col utérin de quelques cellules mélaniques quiescentes d'allure non maligne. Les pigmentations mélaniques du col utérin pourraient donc, comme les mélanomes bénins des téguments, être le point de départ d'un naevo-carcinome sous l'action de facteurs pathogéniques variés.

III - ÉTUDE PATHOGÉNIQUE DES LÉSIONS PIGMENTAIRES DU COL UTÉRIN

La pathogénie des lésions pigmentaires du col utérin est totalement inconnue. Cependant, à la lueur des observations rapportées, il est toutefois possible de dégager un certain nombre de facteurs, soit locaux, soit généraux favorisant le développement de ces lésions.

A — FACTEURS LOCAUX

Trois facteurspeuvent être individualisés : l'irritation chronique, l'infection et les modifications physico-chimiques du col utérin.

1) Irritation chronique

Le rôle de l'irritation chronique semble indiscutable car toutes les pigmentations mélaniques en plaque de l'exocol ont été retrouvées chez des malades présentant un prolapsus très important du 2e ou du 3e degré. Dans ces conditions, l'irritation du col est toujours très marquée comme en témoignent d'ailleurs les lésions de cervicite et de leucoplasie constatées par les différents auteurs.

Cette irritation chronique peut également être invoquée pour les taches mélaniques de l'endocol car toutes les malades sont porteuses d'une affection gynécologique irritative et plus particulièrement d'un myome ou d'une endométriose.

2) L'infection

Elle peut également être invoquée dans le déterminisme des lésions mélaniques car elle s'observe avec une grande fréquence au cours des pigmentations. En ce qui concerne les pigmentations mélaniques en plaque de l'exocol, SCHILLER a en effet rapporté dans son observation N° 2 d'importantes lésions d'exocervicite ulcérative et granulomateuse. De la même façon, CID a signalé dans les pigmentations mélaniques de l'endocol, des lésions d'endocervicite indiscutables.

3) Modifications physico-chimiques

Plusieurs auteurs ont évoqué le rôle des modifications physico-chimiques du col utérin dans la génèse des lésions mélaniques. BABES et HINSELMAN insistent sur l'action de la lumière sur le col utérin dans le cas de prolapsus extériorisé. Les modifications du pH cervico-vaginal secondaires aux infections et aux variations de la vie génitale ont été également mises en cause.

Les lésions mélaniques du col utérin résulteraient donc d'une prolifération et d'un hyperfonctionnement des mélanoblastes locaux sous l'action d'une irritation, d'une infection ou de modifications physico-chimiques locales.

Il est bien évident que tous ces facteurs peuvent intervenir dans la génèse des naevo-carcinomes, tout en sachant que le facteur déterminant de toute prolifération maligne reste encore actuellement totalement inconnu.

B — FACTEURS GÉNÉRAUX

Ils sont encore plus mal connus que les facteurs locaux, tout au plus peut-on faire intervenir deux ordres de facteurs.

1) Facteurs d'ordre constitutionnel

Toutes les lésions mélaniques du col utérin, qu'elles soient bénignes ou malignes, sont survenues chez des femmes à la chevelure très foncée et à la peau mate, c'est-à-dire chez des sujets au système pigmentaire particulièrement développé. Ces faits laissent donc supposer qu'il peut exister une prédisposition constitutionnelle et bio-morphologique.

2) Facteurs hormonaux

Dans la quasi-totalité des observations rapportées, qu'il s'agisse de lésions bénignes ou de naevo-carcinomes, il s'agit toujours de femmes ménopausées ou en période pré-ménopausique. Ce qui laisse à penser que des perturbations endocriniennes peuvent entrer en jeu. On sait actuellement le rôle important joué par l'hypophyse dans la pigmentation mélanique. Cette glande secrèterait en effet, par sa pars intermédia une hormone mélanophoro-dilatatrice ou M.S.H. favorisant et excitant la mélanogénèse. Il est donc possible de penser qu'au moment de la ménopause, la disparition de l'action freinatrice des glandes génitales sur l'hypophyse ou le déséquilibre hormonal entraîné serait susceptible de déclencher une hypersécrétion de M.S.H.

Dans le même ordre d'idée, il existe des pigmentations cutanéo-muqueuses au cours de la grossesse ou survenant à la suite de traitements par les progestatifs de synthèse et au cours des insuffisances surrénaliennes. La génèse de telles pigmentations n'est pas parfaitement élucidée. Le seul élément valable mis en exergue par les physiologistes est constitué par une perturbation de l'axe diencephalo-hypophysaire entraînant une hyperactivité hypophysaire avec élaboration de substances stimulantes mal connues.

Il semble donc bien qu'un terrain dysendocrinien soit propice au développement des pigmentations mélaniques du col utérin.

CONCLUSIONS

1°) Une observation personnelle de naevo-carcinome du col utérin nous a fait entreprendre l'étude de ces tumeurs qui apparaissent particulièrement rares et posent des problèmes histogénétiques difficiles à résoudre. Pour en comprendre la signification et le développement, il nous a semblé nécessaire d'envisager l'ensemble de la pathologie du système mélanique au niveau du col utérin.

2°) Cette pathologie comprend une lésion bénigne : la pigmentation en plaque ou tache mélanique ; et une affection maligne : le naevo-carcinome.

3°) La pigmentation en plaques du col utérin est peu fréquente (15 observations publiées dans la littérature médicale). Elle est localisée à l'exocol (3 observations) ou à l'endocol (12 observations). Elle se traduit par une ou plusieurs plages pigmenteés plus ou moins noirâtres. Dans sa localisation exocervicale, elle est facilement reconnue et cela d'autant plus qu'elle survient toujours chez des malades atteintes de prolapsus utérin. Dans sa localisation endocervicale, elle n'est découverte que sur les pièces d'hystérectomie, pratiquée pour des affections gynécologiques variées (léiomyomes, endométriose, etc...).

4°) Les naevo-carcinomes du col utérin sont encore plus rares que la pigmentation mélanique en plaques (5 observations rapportées dans la littérature et une observation personnelle). Ils attirent l'attention par les métrorragies qu'ils provoquent et apparaissent à l'examen gynécologique sous l'aspect d'une tumeur bourgeonnante manifestement maligne. Leur caractère le plus original et le plus constant est leur pigmentation qui, chez un clinicien averti, permet de soupçonner le diagnostic, ce dernier ne pouvant être affirmé que par l'histologie. Leur évolution est constamment mortelle dans des délais plus ou moins brefs. Les survies les plus courtes sont observées chez les malades traitées uniquement par les radiations ionisantes, alors que les survies les plus longues sont obtenues par le traitement chirurgical, associé ou non à une physiothérapie complémentaire.

5°) L'histogénèse des lésions mélaniques du col utérin, qu'elles soient bénignes ou malignes, n'est pas encore totalement élucidée. De telles lésions se développent très probablement à partir de mélanoblastes soit issus des crêtes neurales et ayant migré dans l'ébauche génitale lors de la période d'embryogénèse, soit résultant de la métamorphose d'éléments schwanniens locaux.

6°) La pathogénie de ces lésions reste totalement inconnue. Tout au plus, peut-on mettre en évidence quelques facteurs favorisants, tantôt locaux et liés à une irritation chronique du col utérin, tantôt généraux et d'ordre constitutionnel ou hormonal.

Le Président de la Thèse :
F. CABANNE.

Vu et permis d'imprimer :
Dijon, le 1er Février 1968

Le Doyen :
F. CABANNE.

BIBLIOGRAPHIE

ABELL M.R. — Primary melanoblastoma of the uterine cervix. Amer. J. clin. Path., 1961, *36,* 248-255.

ALLEN A.C. — A reorientation of the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. Cancer, 1949, *2,* 28-56.

ALLEN A.C. and SPITZ S. — Malignant melanoma : a clinico pathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer, 1953, *6,* 1-45.

ALLEN A.C. and SPITZ S. — Histogenesis and clinico pathologic correlation of nevi and malignant melanomas. Current status. Arch. Derm. Syph., 1954, *69,* 150-171.

ARIEL I.M. — Malignant melanoma of the vagina, report of a successfully treated case. Obstet. and Gynec., 1961, *6,* 30-37.

ARIEL I.M. — Five-year cure of a primary malignant melanoma of the vagina by local radio-active isotopetherapy. Amer. J. Obstet. Gynec., 1961, *82,* 2, 405-407.

BABES A. — Cellules pigmentaires rameuses dans un polype de la muqueuse utérine. Ann. Anat. path., 1927, *4,* 373-378.

BABES A. — Etude sur la pigmentation de la portion vaginale du col utérin. Rev. Franç. Gynec., 1923, *18,* 585-591.

BATSAKIS J.E. and DITO F. — Primary malignant melanoma of vagina. Obstet. and Gynec., 1962, *8,* 142-153.

BETZ E.H. et FIRKET J. — Notions d'anatomo-pathologie humaine. Liège, Desoer, 1964, 97-100.

BIMES C. — Histopathologie des naevo-carcinomes cutanéo-muqueux. Bull. Ass. franç. Cancer, 1953, *40,* 481-528.

BREDZINSKY A., BROMBERG Y.M. and LAUPER A. — Primary malignant melanoma of the vagina. Case report with autopsy findings. Amer. J. clin. Path., 1960, *22,* 460-471.

BROMBERG Y.M. and BREZINSKI A. — Primary melano-sarcoma of the vagina. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1944, *51,* 147.

CARTIER R. — Etude pathologique des dysplasies et de l'épithélioma intra-épithélial. Rev. Prat., 1967, *17,* 16, 2271-2289.

CHEVREMONT M. — Notions de cytologie et d'histologie. Liège, Desoer, 1966, 2e éd., 2 vol.

CID J.M. — La pigmentation melanica del endo cervix. Un arguments visceral neurogenista. An. Cir., 1959, *24,* 63-78.

CID J.M. — La pigmentation mélanique de l'endocervix. Un argument viscéral « neurogénique ». Ann. Anat. path., 1959, *4,* 617-628.

CID J.M. — El nevo azul del endocervix (5 observations). An. Cir., 1960, *25,* 82-92.

CID J.M. — La schwannosis del endocervix. Nuevas ideas sobre viejos hechos. An. Cir., 1960, *25,* 162-174.

CID J.M. — La schwannosis uterina y el nevo azul del endocervix. Los homologos viscerales del neuro-fibroma y del nevo azul cutaneous. An. Cir., 1964, *29,* 8-18.

DAS GUPTA T. and D'URSO J. — Melanoma of female genitalia. Sur. Gynec. Obstet., 1964, *119,* 1074-1078.

DELACRETAZ J. — Le traitement actuel des mélanomes malins. Gaz. med. Fr., 1961, *68,* 1717-1726.

DORSEY C.S. and MONTGOMERY H. — Blue nevus and its distinction from mongolian spot and the nevus of Ota. J. invest. Derm., 1954, *22,* 225-236.

DUPERRAT R. — Considérations à propos des naevi mélaniques. Bull. Ass. franç. Cancer, 1953, *40,* 463-465.

DUSTIN P. — Leçons d'anatomie pathologique générale. Bruxelles, Presses Académiques européennes, Paris, Maloine, 1966, 182-183.

ESTRADE J. — Etude analytique de 120 cas de naevo-carcinome. Bull. Ass. franç. Cancer, 1953, *40,* 529-558.

FREUND D.R., KEGEL E.E. and DUGGER J.H. — Primary malignant melanoma of the vagina. Amer. J. Obstet. Gynec., 1959, *78,* 290-294.

VAN HERIK M. and SOULE E.H. — Treatment of rare lésions of the uterin and vagina. Radiology, 1954, *63,* 353-360.

GOLDMAN R.L. and FRIEDMAN N.B. — Blue nevus of the uterine cervix. Cancer, 1967, *20,* 2, 210-214.

GUPTA J.C., ADORA M.M., JUNGALWALA B.N. and SALGIA K.M. — Primary melanoma of the vagina. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1964, *32,* 345-356.

HENRION R. — Grossesse. Dysplasies. Cancers. Rev. Prat., 1967, *17,* 16, 2353-2359.

HINSELMANN H. — Über die Pigmentierung der Portioschleimhaut. Zbl. Gynäk., 1936, *60,* 12, 673.

HINSELMANN H. — Pigmentierte Bindegewebszellen. Zbl. Gynäk., 1937, 48.

HINSELMANN H., und GÜNTHER E. — Pigmentierte der Portioschleimhaut. Klin. Wschr., 1937, *16,* 1688-1695.

HINSELMANN H. — Ein Weiterer Fall von pigmentierter Scheide bei total prolap. Zbb. Gynäk., 1938, *62,* 20, 1094.

HINSELMANN H. — Pigmentierte Bindegewebzellen in der Schleimhaut des cervicalkanals des Menschlichen. Zbl. Gynä ., 1942, *66,* 377-383.

JOHNSTON G.W. — Melanotic sarcoma of the cervix uteri. Maryland Med. J., 1888-1889, 20, 428.

LAUMONIER R., NOBECOURT J. — Le naevo-carcinome de la vulve. (A propos de six observations). Gynec. et Obstet., 1962, *61,* 1, 47-54.

LILLIE R.D. — Histopathologic technic and pratical histochemistry. New-York, Blak iston Company, 1954, 254-257.

LILLIE R.D. — Metal reduction of the melanins. Histochemical studies. J. Histochem, cytochem., 1956.

LILLIE R.D. — A nile blue staining technic for the differentiation of melanin and lipofuscine. Stain Technol., 1956, *31,* 151-153.

LILLIE R.D. — Ferrous Ion Uptake. A specific Reaction of the Melanins. Arch. Path., 1957, *64,* 100-103.

MASSON P. — Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses. Ann. Anat. path., 1926, 3, 5, 417-453, 657-696.

MASSON P. — Neuro-naevi bleus. Arch. De Vecchi Anat. pat., 1950, *14*, 1-28.

MASSON P. — My conception of cellular nevi. Cancer, 1951, *4*, 9-38.

MASSON P. — Tumeurs humaines. Histologie. Diagnostics et techniques. Paris, Maloine, 1956, 2e éd. ent. ref. et augm., p. 888, 997, 1058.

MAYER Ch. — Naevo-carcinomes. Histo-pathologie et traitement. Acta chir. belg., 1955, fasc. 1, 95-106.

MEYER J. — Physiologie de la pigmentation mélanique. Rev. Prat., 1957, *7*, 28, 3047-3055.

MERKAS Z. — Melanoma malignum portionis. Vaginalis uteri (in serbian) Srpski Archiv. celok. Lek., 1959, *87*, 1046-1049.

MINO R.A., WILMINGTON, MINO V.H., EVANSVILLE and LIVINGSTONE R.G. — Primary melanoma of the vagina, with a review of the literature. Amer. J. Obstet. Gynec., 1948, *56*, 325-334.

MINO R.A., LIVINGSTONE R.G. and HYNES J.F. — Primary melanoma of the vagina : case report. West. J. Surg., 1952.

MOULONGUET. DEVOIS et DECKER. — Naevo-carcinomes. Cancer, 1953, 476-480.

MULLANEY J. — Primary melanoma of the vagina. J. Path. Bact., 1961, *81*, 473-480.

NAKAI T. and RAPPAPORT H. — Study of the histogenesis of experimental melanotictumors resembling cellular blue nevi. The evidence in support of their neurogenic origin. Amer. J. Path., 1963, *43*, 175-199.

NIGOGOSYAN G., DE LA PAVA S., PICKREN J.W. and WOODRUFF M.W. — Blue nevus of the prostate gland. Cancer, 1963, *16*, 1097-1099.

RESNIK J.A.M.A. — Mélanodermie et contraceptifs oraux. Instant. med., 1967, *199*, 9, 601-605.

ROMIEU C., PUJOL M., PAGES A., CAZALIS C. — Association d'un epithélioma malphigien et mélanome malin du vagin. Colpho-vulvectomie élargie avec évidement inguino-iliaque bilatérl. Bull. Féd. Gynec. Obstet. franç., 1958, *10*, 1, 65.

ROUQUETTE C. et GUILLOUX A. — Fréquence et répartition des cancers du col utérin. Rev. Prat., 1967, *17*, 16, 2261-2268.

SCHICKELE M. — Un mélano-sarcome de l'utérus. Bull. Mém. Soc. Anat. Paris, 1923, *20*, 604-605.

SCHILLER W. — Uber Melanotisches Pigment im Scheidenepithel. Arch. Gynäk., 1932, *149*, 694-701.

SHEETS J.L., DOCKERTY M.B., DECKER D.G. and WELCH J.S. — Primary epithelial malignancy in the vagina. Amer. J. Obstet. Gynec., 1964, *89* 121-129.

SHIRAS A.A. and MAC LENNAN W.D. — Melano genic metaplasia of muscous glands. Brit. J. Cancer, 1963, 17, 411-414.

SIMARD C., ROGNON L.M. and PILORGE G. — Le probleme du naevus bleu prostatique. Ann. Anat. path., 1964, *9* (N.S.), 469-474.

SIMMONS R.J. — Melanoma of the vagina and cervix treated by radical surgery Amer. J. Obstet. Gynec., 1956, *71*, 1137.

SIRSAT M.V. — Malignant melanoma of vagina. Case report. Indian J. med. Sci., 1952, 6, 882.

SMITH L.W. and LEEH. — Melanotic scarcoma of the vagina. Cases report. Surg. Clin. N. Amer., 1928, *60*, 1120-1131.

STEGNER H.E. — Uber melanin bildende pigment zellen und pigmenttumoren der Portion vaginalis uteri. Zbl. Gynäk., 1959, *81,* 1686-1692.

TAILHEFER A. et PILLERON J.P. — Le traitement des naevo-carcinomes (résultats et technique). Bull. Ass. franç. Cancer, 1953, *40,* 4, 466-476.

TAYLOR C.E. and TUTTLE H.K. — Melano-carcinoma of the cervix uteri or vaginal vault. Arch. Path., 1944, *38,* 60-61.

TEODORO M., PRATT J.H., MALCOLM, DOCKERTY. — Primary malignant melanoma of the vagina. Obstet. and Gynec., 1967, *29,* 508-514.

TIOLIERE J. — Contribution à l'étude des mélanocytoses (Mélanomes malins ou naevo-cancers). Etudes diagnostiques et pronostique. Thèse. méd. Paris, 1962, n° 975.

VOITKEVICH A.A. — Intervelation of the nervous and endocrine factors in regulation of melanocytes. Structure and control of the melanocytes Berlin, Heidelberg ; New-York, Della Porta and Mulbock, 44-52.

WEBER F.P., SCHWARTZ E. and HELLEN SCHMIED. — Spontaneous inoculation of melanotic sarcoma from mother to fœtus. Report of case. Brit. med. J., 1930, 1, 537-539.

WILLIS R.A. — The Borderland of embryology and pathology « Metaplasia in the cervix uteri and vagina ». London, Butter Worth, 1958, 520-523.

WILLIS R.A. — A cervical uterine polypus with a tuft of hairs. J. Path. Bact., 1936, *43,* 223-233.

WIMHOFER H. and STOLL P. — Bericht über ein malignes Melanom der portio vaginalis uteri. Zbl. Gynäk., 1954, *76,* 1840-1845.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 13

CHAPITRE I : HISTORIQUE 16

CHAPITRE II : LES LESIONS BENIGNES DU SYSTEME MELANIQUE DU COL UTERIN 20

PREMIERE PARTIE : ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DES PIGMENTATIONS MELANIQUES EN PLAQUE DE L'EXOCOL UTERIN 21

I. — EXPOSE DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE MEDICALE 22

II. — ETUDE ANATOMO-CLINIQUE 28
A) Etiologie 28
B) Clinique 29
C) Evolution 29
D) Etude anatomo-pathologique 30
E) Diagnostic des pigmentations mélaniques de l'exocol 31

III. — TABLEAU RECAPITULATIF 33

DEUXIEME PARTIE : ETUDE ANATOMO CLINIQUE DES PIGMENTATIONS MELANIQUES EN PLAQUE DE L'ENDOCOL UTERIN 34

I. — EXPOSÉ DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE MEDICALE 35

II. — ETUDE ANATOMO-CLINIQUE 49
A) Etiologie 49
B) Clinique 50
C) Evolution 51
D) Etude anatomo-pathologique 51
E) Diagnostic des taches mélaniques de l'endocol .. 53

III. — TABLEAU RECAPITULATIF 55

CHAPITRE III : LES NAEVO-CARCINOMES DU COL UTERIN 56

I. — EXPOSÉ DES OBSERVATIONS 58
— Les 5 observations de la littérature médicale .. 58
— Observation personnelle 72

II. — ETUDE ANATOMO-CLINIQUE 78
A) Etiologie 78
B) Clinique 82
C) Evolution 82
D) Etude anatomo-pathologique 84
E) Diagnostic des naevo-carcinomes primitifs du col utérin 84
F) Thérapeutique 86

III. — TABLEAU RECAPITULATIF 89

CHAPITRE IV. — SYNTHESE HISTOGENETIQUE ET PATHOGENIQUE DES LESIONS MELANIQUES DU COL UTERIN 90

I. — LE SYSTEME MELANIQUE NORMAL 91
A) Rappel embryologique 91
B) Rappel morphologique 91
C) Rappel physiologique 93

II. — ETUDE HISTOGENETIQUE 95
A) Nature des cellules pigmentées 95
B) Origine des cellules 96
C) Aspects histogénétiques des lésions mélaniques.. 98

III. — ETUDE PATHOGENIQUE DES LESIONS PIGMENTAIRES DU COL UTERIN 99

A) Facteurs locaux 99
B) Facteurs généraux 100

CONCLUSIONS 101

BIBLIOGRAPHIE 103

TABLE DES MATIERES 107

Imp. Petit-Cloître, 52 - Langres
1° Trimestre 1968 — N° 985